

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Universitätsklinik

Carl Gustav Carus Dresden

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Th. Zahnert

Einfluss von HLA-Allelen auf Körpergeruch und Partnerschaft

Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Jana Rebecca Kromer

aus Neu-Ulm

Dresden 2014

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. Thomas Hummel

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. Richard Funk

Vorsitzender der Prüfungskommission: Herr Prof. Dr. Dr. G. Lauer

Tag der mündlichen Prüfung: 6.10.2015

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung	3
2 Grundlagen des HLA-Systems	4
2.1 Einführung	4
2.2 Genetischer Aufbau und Populationsgenetik.....	4
2.3 Nomenklatur	5
2.4 Funktioneller Aufbau der HLA-Moleküle	6
2.4.1 Klasse I.....	6
2.4.2 Klasse II.....	7
2.5 Immunologische Funktion der HLA-Moleküle.....	9
2.6 Wahrnehmung der HLA-Moleküle.....	9
2.7 HLA-Übereinstimmung und Partnerschaft.....	12
3 Material und Methoden	14
3.1 Studiendesign.....	14
3.2 Geruchsidentifikationstest	14
3.3 Fragebögen zur Erfassung der Partnerschaftssituation.....	15
3.4 Stichprobenbeschreibung.....	16
3.5 HLA-Typisierung.....	17
3.5.1 Abnahme des Wangenschleimhautabstriches.....	17
3.5.2 Isolierung der DNS.....	17
3.5.3 Vorbereitung der PCR	17
3.5.4 Die PCR-Methode.....	19
3.5.5 Aufreinigung und Quantifizierung.....	20
3.5.6 HLA-Sequenzierung.....	21
3.6 Auswertung der HLA-Allele.....	21
3.7 Statistische Berechnung.....	22
4 Ergebnisse	23
4.1 HLA-Auswertung der Paare	23
4.2 Einfluss der HLA-Übereinstimmungen auf Partnerschaft, Sexualität und Körpergeruch.....	24
4.2.1 HLA-Übereinstimmung sagt Partnerschaftszufriedenheit, Sexualität und Körpergeruch voraus.....	24
4.2.2 HLA-Übereinstimmung sagt Kinderwunsch voraus.....	30

4.2.3	Untersuchung der Beeinflussung von HLA-Übereinstimmungen bei stabilen Partnerschaften.....	33
4.2.4	Unterschiede in der Attraktivität von Homozygoten bzw. Heterozygoten	40
4.2.5	Haben homozygote Menschen überdurchschnittlich häufiger Autoimmunerkrankungen und Allergien?.....	41
5	Diskussion.....	42
5.1	Einfluss von HLA-Übereinstimmungen auf verschiedene Beziehungsaspekte.....	42
5.2	Beeinflussung der Bewertungen durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva bei Frauen.....	45
5.3	Kinderwunsch in Abhängigkeit der HLA-Übereinstimmungen.....	47
5.4	Bewertungen von Homozygoten und Heterozygoten.....	48
5.5	Chronische und allergische Erkrankungen im Zusammenhang mit Homozygotie.....	49
5.6	Mediatorenkritische Betrachtung.....	49
5.7	Ausblick.....	51
6	Zusammenfassung.....	52
7	Summary.....	54
8	Abkürzungsverzeichnis.....	55
9	Abbildungsverzeichnis.....	57
10	Tabellenverzeichnis.....	58
11	Grafikverzeichnis	59
12	Literaturverzeichnis.....	60
13	Anhang	
13.1	Fragebogen Studie 1	
13.2	Fragebogen Studie 2	
13.3	Poster	
13.3	Danksagung	
13.4	Wissenschaftliche Veröffentlichungen	
13.5	Lebenslauf	
13.6	Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens	
13.7	Erklärung zur Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben	

1. Einleitung

„Wie gut könnt ihr euch riechen?“

Nach diesem Motto untersuchten wir den Einfluss des Human Leukozyte Antigen (HLA) auf die Attraktivität der Körpergerüche, auf die Partnerschaft und auf die Beziehung insgesamt.

Im Sommer 2012 stellte ich mich mit Überlegungen zu einer Promotionsarbeit bei Herrn Prof. Hummel (Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde; Carl Gustav Carus Universitätsklinik; Dresden) vor. Bei diesem Gespräch entstand der Gedanke zu dieser Arbeit, angelehnt an die Ideen von Prof. Ehninger. Ab Oktober 2013 bis Juli 2014 lag der Schwerpunkt meiner Arbeit in der Untersuchung von Probanden, sowie in der Literaturrecherche.

Die Thematik, inwieweit ein Zusammenhang zwischen subjektivem Geruchsempfinden und dem HLA-Genotyp die Partnerwahl und die Partnerschaft beeinflusst, begeisterte mich. Für mich ist es ein Thema des alltäglichen Lebens, das jeden betrifft. Bald stellte sich mir die Frage, inwieweit ist die Partnerwahl durch Evolution und HLA-Gene vorbestimmt und wo in diesem Rahmen Zuneigung und Liebe einzuordnen sind. Oft fragten Probanden, ob sie Bescheid bekommen könnten, wenn sie nicht zusammen passen. Gleichzeitig kristallisierte sich für mich bei der intensiven Auseinandersetzung mit dem Thema mehr und mehr heraus, dass selbstverständlich nicht allein ein Faktor, im Falle meiner Untersuchung die HLA-Moleküle, ausschlaggebend für eine gelingende Partnerschaft ist. Der Boden einer Partnerschaft ruht auf vielen verschiedenen, differenzierten Pfeilern und das HLA-Molekül ist einer davon. Nicht mehr, aber auch nicht weniger, was durch die Untersuchungen nachgewiesen werden konnte.

Ein zusätzlicher Aspekt der Arbeit war, dass ich durch die persönliche Erhebung der Probandendaten mit vielen Menschen über diese Thematik ins Gespräch kam und es inspirierte mich immer wieder, das Interesse der Probanden zu erleben, die wachsende Begeisterung für meine Arbeit zu teilen und anderen das Thema nahe zu bringen.

Die Doktorarbeit teilweise als Teamarbeit mit Diana Pietrowski zu gestalten war eine interessante Erfahrung und ich bedanke mich bei meiner Kommilitonin für den inspirierenden Austausch und für die effektive und bereichernde Zusammenarbeit.

Es hat mir viel Freude bereitet an diesem Thema zu forschen und bin auf noch folgende Veröffentlichungen gespannt, da es hier wie überall noch viele interessante Fragen gibt.

Jana Rebecca Kromer

2. Grundlagen des HLA-Systems

2.1 Einführung

Der Major Histocompatibility Complex (MHC) ist Teil des adaptiven Immunsystems. MHC-Moleküle wurden entdeckt, als man bei Organtransplantationen Abstoßreaktionen feststellte. Das Immunsystem erkennt das eingepflanzte Organ als fremd und bildet Antikörper dagegen. Diese Erkennung wird durch MHC-Moleküle an der Zelloberfläche vermittelt.

MHC-Moleküle als Transplantationsantigene sind hochgradig polymorphe Heterodimere. Sie sind Teil der immunologischen Antwort mittels der Selbst- bzw. Fremderkennung und der Gefahrenvermittlung. Auch spielen sie eine essentielle Rolle bei der Bildung eines immunologischen Gedächtnisses durch Verarbeitung und Präsentation von Antigenen. Nachgewiesen wurden MHC-Moleküle ausschließlich in Vertebraten. Beim Menschen bezeichnet man den MHC als Human Leukocyte Antigen (HLA).

Das HLA-System besitzt in der Medizin viele Bedeutungen. An erster Stelle ist die Transplantation zu nennen. Bei Transplantationen zeigte sich, dass der Schweregrad einer Abstoßungsreaktion vom Unterscheidungsgrad der HLA-Moleküle des Spenderorgans und des Empfängers abhängig ist.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der HLA-Moleküle sind HLA bedingte Erbkrankheiten. Einige dieser genetischen Erkrankungen können noch vor der symptomatischen Phase und vor dem Ausbruch der Krankheit durch Gensequenzierung der HLA-Moleküle diagnostiziert werden. Hierzu gehören Krankheiten wie das Goodpasteur-Syndrom (HLA-Merkmal: DR2, DQ2), Morbus Bechterew (HLA-Merkmal: B27) und Systemischer Lupus Erythematodes (HLA-Merkmal: DR3, DQ2). Auf Grund der bedeutenden Funktion der HLA-Moleküle im Immunsystem und ihrer Funktion in der Erkennung von fremdem und eigenem Gewebe ist es naheliegend, dass viele Autoimmunerkrankungen durch bestimmte HLA-Merkmale begünstigt sind (Kelly et al., 2003).

2.2 Genetischer Aufbau und Populationsgenetik

Die Gene des HLA-Systems liegen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6. Dieser Genabschnitt besteht aus 3500 Kilobasenpaaren. Sie teilen sich in die zentromergelegenen Klasse II, zentromer abwärts Klasse III und die Klasse I auf der telomerischen Seite.

Eingeteilt wird die Klasse I in die Subgruppen HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G sowie Klasse II in die Subgruppen HLA-DR, HLA DP und HLA-DQ. Die Klasse III codiert als sehr heterogene Gruppe unter anderem HSP 70, TNF α und Faktor B.

Abb1: Darstellung der Anordnung der HLA-Gene auf dem Chromosom 6 (nach Mehra und Maur, 2003)

Erläuterung:

Die HLA-Gene Klasse I werden Richtung Telomer mit HLA-A, HLA-B und HLA-C benannt. Die Subgruppen der HLA-II-Gene mit HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR sind zentromer gelegen. Dazwischen werden Moleküle der Klasse III codiert

Jeder Mensch besitzt für jedes HLA-Genom zwei Allele. Diese sind kodominant, was bedeutet, dass beide Allele in der Regel exprimiert werden. Unterscheiden sich die beiden Allele nicht voneinander handelt es sich um einen Homozygoten, bei Differenzen zwischen den Allelen spricht man von einem Heterozygoten. Die Gesamtheit der HLA-Allele wird als HLA-Haplotyp bezeichnet, da alle Gene auf einem Chromosom liegen.

Die HLA-Gene werden als Einheit vererbt. Rekombinationen sind mit unter 3% sehr selten. Somit ergibt sich, dass Eltern zu ihrem Kind haploidentische HLA-Träger sind.

Der HLA-Genpool unterscheidet sich in verschiedenen Populationen und Gebieten. Der Grund hierfür sind Mutationen, Selektionen und Gendrifts. Aufgrund dessen gibt es eine bevölkerungsspezifische Häufigkeit der HLA-assoziierten Krankheiten (Madania et al., 2014).

2.3 Nomenklatur

Das WHO Nomenclature Committee legt die Nomenklatur der HLA-Allele fest. Die *HLA Sequence Database* beinhaltet alle derzeit bekannten HLA-Sequenzen.

Die ersten beiden Ziffern geben die Allelenhauptgruppe an (serologische Spezifität), die folgenden Ziffern beschreiben die Subgruppe der Aminosäuresequenz. Die dritte Zahlengruppe steht für stumme Mutationen, welche zu keiner Änderung der Aminosäuresequenz führen. Die letzten Ziffern stehen für die Polymorphie in einer nicht codierenden Region.

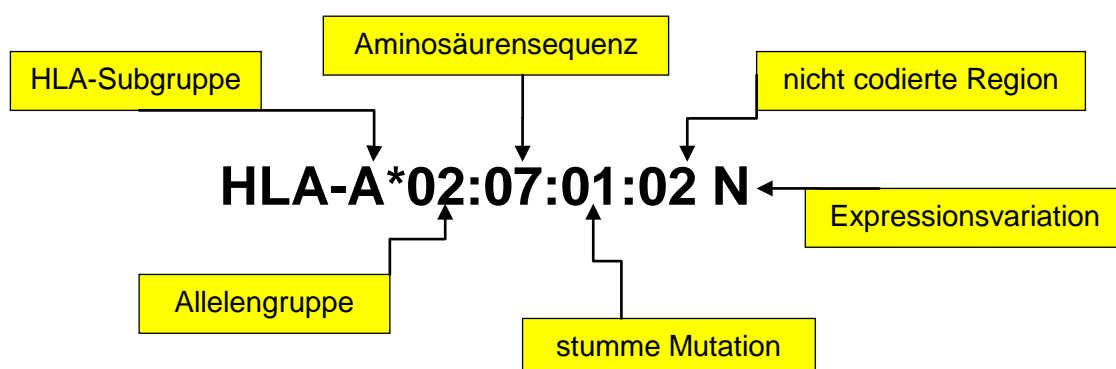


Abb. 2: Beispiel zur Erklärung der HLA-Allelen Nomenklatur

Die Expressionsvariationen werden durch ein System mit Großbuchstaben gekennzeichnet. Mit N beschriebene Allele werden nicht expliziert. Diese sogenannten Nullallele sind durch Mutationen entstanden. Der Zusatz A steht für aberrant. Die so bezeichneten Allele stellen somit eine nicht eindeutige Expression dar. S beschreibt lösliche HLA-Moleküle bzw. der Buchstabe C die zytolplasmatischen Moleküle.

Der Buchstabe G am Schluss steht für eine Gruppierung von unterschiedlichen Gencodes, die zwar für unterschiedliche HLA-Moleküle codieren, jedoch alle die gleiche Peptidbindungsstelle besitzen. Für die genaue Gruppeneinteilung werden Exon 2 und 3 der Klasse I und Exon 2 der Klasse II herangezogen.

Eine weitere Möglichkeit der Gruppeneinteilung ist die NMDP-Kodierung. Diese erfasst Allelgruppen, die sich zwar in den Exon 2 und/oder 3 der Klasse I bzw. Exon 2 der Klasse II unterscheiden, jedoch scheinen diese Unterschiede als irrelevant.

2.4 Funktioneller Aufbau der HLA-Moleküle

2.4.1 Klasse I

Der genetische Aufbau der Klasse I Moleküle besteht aus 8 codierenden Exons, die durch Introns getrennt sind. Das erste Exon codiert einen Abschnitt des Moleküls, welcher an der Zelloberfläche liegt. Insgesamt umfasst der Genabschnitt 3500 Basenpaare.

Die Klasse I exprimiert in den Abschnitten A, B und C die essenziellen Moleküle zur Antigenpräsentation. Diese dienen als Ligand des inhibierenden Lektinrezeptors (CD 94) auf den natürlichen Killerzellen und T-Zellen. Die Gene der Subgruppe E und G sind für die Regulation der Funktion der natürlichen Killerzellen von Bedeutung. Die HLA-Moleküle können in membranständiger als auch in löslicher Form vorkommen.

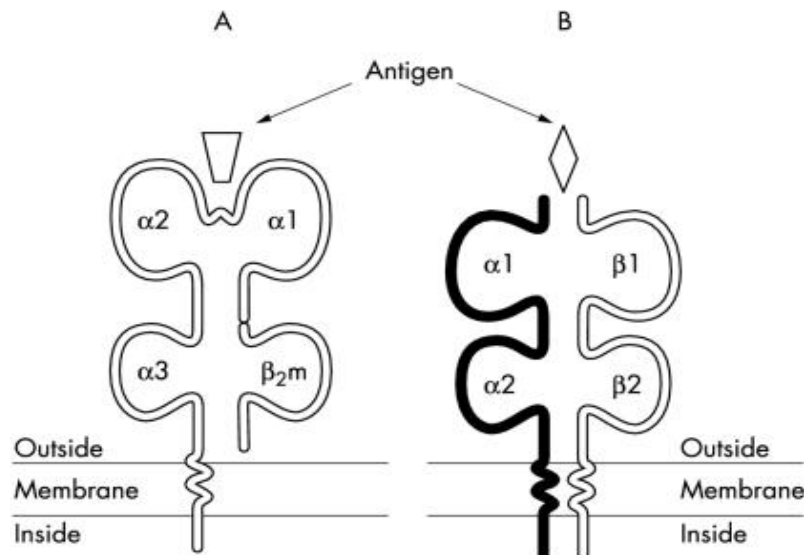


Abb.3: Schematische Darstellung der membrangebundenen HLA-Moleküle (nach Kelly et al., 2003)
 A. HLA-Molekül Klasse I B. HLA-Molekül Klasse II

Erläuterung: Outside bezeichnet die extrazelluläre Domäne; Inside stellt den zytosolischen Bereich dar

Das HLA-Molekül der Klasse I besteht aus einer schweren polymorphen α -Kette (44kDa) und einem nicht polymorphen β_2 -Mikroglobulin (12kDa). Dieses Globulin sitzt außerhalb auf dem Chromosom 15 und zeigt β -Mobilität in der Elektrophorese.

Die α -Kette teilt sich in verschiedene extrazelluläre Domänen (α_1 , α_2 , α_3) mit 90 Aminosäuren (AS), eine transmembrane Domäne mit 23 AS, welche Disulfidbrücken beinhaltet und eine zytosolische Domäne mit 30 AS. Zudem findet sich zwischen den Domänen α_1 und α_2 ein N-gebundener Kohlenhydratanteil.

Die Antigenbindungsstelle wird von den Domänen α_1 und α_2 gebildet. Durch ihre Anordnung können hier Proteinfragmente mit einer Größe von 8-11 AS gebunden werden. Durch sogenannte Taschen der Antigenbindungsgrube werden die Seitenketten des Peptids aufgenommen. Die Polymorphie der Klasse I ist durch die hypervariable Region in den Domänen α_1 und α_2 bedingt. Eine stabile Peptidbindung wird durch Aminosäuren in den Ankerpositionen P2 und P9 gewährleistet.

Der Teilbereich α_3 ist für die Interaktion mit dem T-Zellrezeptor der CD8-positiven T-Lymphozyten zuständig.

2.4.2 Klasse II

Für die Klasse II ist eine ausgeprägte Polygenie charakteristisch. Das HLA-Molekül der Klasse II besteht aus einer α - und einer β -Kette. Die Subregion DR besitzt ein nicht polymorphes α -Kettengen und mehrere β -Kettengene, wovon einige Pseudogene darstellen. Weitere Subgruppen sind die Gruppe der HLA-DQ, aus zwei α - und zwei β -Kettengenen bestehend, und HLA-DP, welche drei α - und zwei β -Kettengene umfasst.

Das HLA-Molekül der Klasse II ist ein Heterodimer und besteht aus einer schweren α - und einer leichten β -Domäne. Diese Domänen werden in die Abschnitte α_1 und α_2 bzw. β_1 und β_2 geteilt.

Der α -Teil hat ein Molekulargewicht von 33kDa, der β -Teil weist ein Gewicht von 26kDa auf. Der Gewichtsunterschied kommt hauptsächlich durch die unterschiedlichen Glykolysierungen zustande. Die Struktur des Moleküls besteht aus einem struktur-stabilisierenden Abschnitt aus den Teilen α_2 und β_2 und einem antigenpräsentierenden Abschnitt, bestehend aus α_1 und β_1 . Über den Teilbereich β_2 findet die Interaktion mit dem T-Zellrezeptor der CD4-positiven T-Zelle statt.

Im Unterschied zu der Proteinbindungsstelle der HLA-Moleküle der Klasse I sind die Seiten der Bindungsstelle bei den Molekülen der Klasse II offen. Somit können die HLA-Moleküle der Klasse II lange Proteinfragmente mit 15-24 AS binden und präsentieren. Entscheidend für die Proteinbindung ist ein zentraler Proteinabschnitt von 9 AS. Ein HLA-Molekül der Klasse II besitzt mehrere Ankerpositionen, welche weniger starr sind als die der Klasse I. Zudem können zwei T-Lymphozyten gleichzeitig am Molekül der Klasse II binden.

Die Beladung mit Peptiden, die als Antigene fungieren, wird durch eine intrazelluläre Assoziation des Heterodimers mit einer γ -Kette gesteuert. Diese Kette reguliert den intrazellulären Transport und schließlich die Präsentation der Peptidfragmente an der Zelloberfläche.

Die löslichen HLA-Moleküle, die nicht an die Zelloberfläche gebunden sind, befinden sich im Serum, Plasma, Urin und anderen Körperflüssigkeiten und können in diesen auch nachgewiesen werden. Die löslichen Moleküle entstehen beispielsweise durch Zellzerstörung oder enzymatische Auflösung einer Zelle, wodurch die HLA-Moleküle freigesetzt werden.

Der Polymorphismus der HLA-Allele hat eine entscheidende Bedeutung für ihre immunologische Funktion. Jedes HLA Molekül besitzt eine Antigen-Bindungsstelle für ein spezielles und definiertes Proteinfragment, wodurch eine antigenabhängige T-Zellaktivierung erfolgt. Hierfür muss eine ausreichende Bindungsstabilität des Proteinfragments sichergestellt sein. Innerhalb der hypervariablen Region zeigt sich ein Polymorphismus, durch welchen eine effektive Bindung zwischen T-Zelle und HLA-Molekül gewährleistet wird. Dieser Polymorphismus bleibt in der Konfiguration der Keimbahn erhalten. Der T-Zellrezeptor hingegen entsteht durch somatische Rekombination.

2.5 Immunologische Funktion der HLA-Moleküle

Die wichtigste Aufgabe der HLA-Moleküle ist die Antigenpräsentation von Proteinfragmenten. Diese werden der T-Zelle präsentiert und vom T-Zellrezeptor erkannt. Die T-Zelle löst daraufhin eine Immunantwort aus. Der sogenannte tertiäre Komplex besteht aus dem HLA-Molekül, der T-Zelle und dem Peptid das präsentiert wird. CD4-positive T-Zellen binden an HLA-Moleküle der Klasse I, wohingegen CD8-positive T-Zellen HLA-Moleküle der Klasse II erkennen. Die Molekülklassen unterscheiden sich neben ihrem Aufbau auch hinsichtlich des Ursprungs ihrer präsentierten Peptide. Die HLA-Moleküle der Klasse I präsentieren intrazelluläre, also zytoplasmatische oder nucleäre Proteine, welche zuvor von der Zelle selbst synthetisiert und später im Proteasomen verdaut wurden. Die HLA-Moleküle der Klasse II sind Proteine aus Phagolysosomen mit exogener oder endogener Herkunft. Diese Proteine stammen aus zuvor phagozytiertem Material.

Eine weitere wichtige Funktion der HLA-Moleküle besteht in der Steuerung der natürlichen Killerzellen. Die Klasse I Subgruppen HLA-B und HLA-C interagieren mit dem KIR (killer cell immunoglobulin-like receptors) und geben der natürlichen Killerzelle damit in Abhängigkeit des Rezeptors ein aktivierendes bzw. inhibitorisches Signal.

Die Expression in den Geweben wird von vielen Stimuli beeinflusst und kann sich während einer Immunantwort verändern. Vorrangig befinden sich die HLA-Moleküle der Klasse I in allen kernhaltigen Zellen mit Ausnahme der Spermien, neuronalen Zellen im Gehirn und Trophoblasten. Die genannten Zellen sind HLA negativ.

Die Zellen, die Träger der HLA-Moleküle der Klasse II sind, begrenzen sich auf Zellen des Immunsystems und sind dadurch in einer wesentlich kleineren Zellgruppenzahl zu finden als die der Klasse I. B-Lymphozyten und aktive T-Lymphozyten exprimieren HLA-Moleküle der Klasse II konstitutiv. Die HLA-Klasse II induzierbaren Zellen, wie Zellen des mononucleären phagozytären Systems, dendritische Zellen, Mikroglia und Langerhanszellen benötigen einen externen Stimulus. Hierzu zählen zum Beispiel entzündliche Veränderungen.

2.6 Wahrnehmung der HLA-Moleküle

Bereits 1959 wurden Pheromone als Auslöser spezifischer Verhaltensreaktionen bei Tieren entdeckt (Karlson und Luscher, 1959). Die sogenannten Signalpheromone bewirken kurzzeitig physiologische Veränderungen des Empfängers. Zu dieser Gruppe der Pheromone zählt auch die Vermittlung von Informationen über den MHC-Genotyps, die über den Geruch wahrgenommen werden.

Der Geruch dient den Säugetieren als ein System der Kommunikation über chemosensorische Moleküle. Pheromone sind als Chemosignale anzusehen, die Informationen über den Reproduktionsstatus und die endokrine Situation übermitteln. Neben dem hauptolfaktorischen Organ, der Regio olfactorii, fungiert bei Säugetieren das vomeronasale Organ (VNO) oder Jacobson-Organ als sensorisches Sinneswerkzeug für diese Art der Kommunikation zwischen den Individuen. Über diesen Weg wird das Sexualverhalten maßgeblich beeinflusst (Stowers und Martin, 2005). Das VNO ist Teil des akzessorischen olfaktorischen Systems.

Das VNO unterstützt in der Tierwelt die Vermittlung von Informationen des MHC-Genoms untereinander. Das Tier muss hierfür in direktem Kontakt zur Geruchsquelle stehen. Die Geruchsliganden können allerdings auch durch Transportproteine zum VNO gelangen. Diese Proteine gehören zur Familie der Lipocaline. Die Stoffe dienen als Liganden und interagieren mit den Rezeptoren auf der Membran der vomeronasalen Neurone (Guiraudie et al., 2003). Wahrgenommen werden die MHC-Moleküle der Klasse I von dem Rezeptor V2R des VNO (Leinders-Zufall et al., 2004). Das MHC-Molekül kann auf Grund seiner individuellen Ankerproteine nur sehr spezielle Aminosäuresequenzen binden. Genau diese AS-Sequenz wird von den V2-Rezeptoren erkannt. Die Identifikation des MHC-Genotyps erfolgt indirekt, da das MHC-Molekül und V2R über die gleichen AS das Peptid binden können. Erkannt wird somit das freie Peptid, ohne dass das MHC-Molekül mit dem Rezeptor in Kontakt kommt (Boehm und Zufall, 2006).

Beim Menschen ist das VNO in der Embryonalphase noch erhalten. Der vomeronasale Nerv reicht über den N. terminalis zur Hypophyse. GnRH-Neurone bilden eine Verbindung vom VNO zum Frontalhirn und dem limbischen System (Polzehl, 2002; Yoshida et al., 1999). Das VNO bildet sich jedoch nach der Geburt zurück und ist nur noch bei 6% der Menschen nachweisbar (Zbar et al. 2000). Zudem sind Gene, die für Rezeptorproteine und Kanäle des VNO kodieren beim Menschen nur noch als Pseudogene vorhanden und besitzen keine Funktion (Zufall et al., 2005). Dennoch zeigte sich bei Frauen eine hormonelle Veränderung der LH-Konzentration bei der Darbietung von männlichen axillären Schweißextrakten, welche HLA-Moleküle haltig waren (Shinohara et al., 2001).

Es stellte sich heraus, dass auch das hauptolfaktorische Epithel in der Lage ist, HLA-Peptide wahrzunehmen (Spehr et al., 2006).

Das hauptolfaktorische System erkennt in erster Linie Chemosignale über die olfaktorische Rezeptoren (OR) der sensorischen Neurone (Brennan, 2004). Die Rezeptoren gehören der Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren an (Zozulya et al., 2001). Die OR-Gene zeigen einen großen Polymorphismus und organisieren sich in Clustern hauptsächlich auf

den Chromosomen 17 und 6 (Rouquier et al., 1998). Auffällig ist die direkte Nachbarschaft zu den HLA-Allelen auf dem Chromosom 6.

Die Fortsätze des Riechepithels bündeln sich und bilden den N. olfactorius. Im Bulbus olfactorius findet die erste Verschaltung statt. Als Tractus olfactorius werden Informationen an die primäre Riechrinde weitergegeben. Signale gelangen zum Vorderhirn, zu corticalen Zielen einschließlich des Cortex piriformis und des Nucleus amygdala, des enterohinalen Cortex und des Thalamus (Scalia und Winans, 1975).

Der Effekt der Pheromone auf den endokrinen Status wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse vermittelt (Meredith, 1998; Meredith und Fewell, 2001). Experimente zeigten, dass das VNO und das hauptolfaktorische System ihre Informationen an GnRH-Neurone weiterleiten. Interessanterweise besteht zwischen den olfaktorischen Systemen und den GnRH-Neuronen eine bilaterale Verbindung, wodurch die Neurone die Transmission und Verarbeitung von Geruchsstoffen modulieren können. Schlussendlich beeinflussen die GnRH-Neurone das sexuelle Verhalten (Yoon et al., 2005). Durch das GnRH reguliert der Hypothalamus die Ausschüttung von gonadotropen Hormonen wie FSH und LH in der Adenohypophyse. FSH bewirkt im weiblichen Körper eine Follikelreifung im Ovar und Östrogensekretion. Beim Mann stimuliert FSH die Spermatogenese. Das LH ist für die Regulation der Progesteron- bzw. beim Mann für die Testosteronsynthese verantwortlich.

Doch wie gelangen HLA-Moleküle in die Nase? HLA-Moleküle lassen sich in den verschiedenen Körpersäften wie Speichel, Urin, Schweiß, Plasma nachweisen (Wobst et al., 1998). Die Botenstofftheorie besagt, dass lösliche HLA-Moleküle im Blut und Urin schwimmen (Sign et al., 1987). In Assoziation mit anderen kleinen Molekülen können die HLA-Moleküle aus den Körperflüssigkeiten verdampfen und so das olfaktorische System erreichen. Ein Problem stellt die Nichtlöslichkeit der HLA-Moleküle dar, durch welches sie nicht alleine in die Luft gelangen können. Möglicherweise binden die HLA-Moleküle selbst oder die von ihnen gebundenen Peptidfragmente an lösliche Kompartimente und werden mit diesen von apokrinen Drüsen sezerniert. Diese „Peptid Hypothese“ (Penn und Potts, 1998b) besagt, dass HLA-Moleküle auf der Zellmembran durch ihre individuellen Ankerposition spezielle Peptide binden. Diese Peptide können durch Trägermoleküle aufgenommen werden und so durch Verdampfen an das olfaktorische System gelangen. Hier befinden sich olfaktorische Rezeptoren, die durch die Ankeraminosäuren das Peptid erkennen und somit die gleiche Bindung zu dem Peptidfragment aufbauen wie zuvor das HLA-Molekül. So kann eine individuelle HLA-abhängige neuronale Antwort erfolgen (Sing et al., 1987). Eine weitere Theorie ist, dass die HLA-Moleküle auf der Hautoberfläche Mikroorganismen beeinflussen und damit indirekt den Körpergeruch bedingen (Singh et al., 1990).

Bei Nagetieren zeigte sich, dass die Quelle der konzentriertesten Geruchsstoffe der Urin ist. Beim Menschen hingegen befinden sich in der Achselgegend die meisten Geruchsstoffe. Begründet wird diese These durch das Vorhandensein von vielen apokrinen Schweißdrüsen, den Achselhaare als Oberflächenvergrößerung, der räumlichen Nähe zur Nase und der Wärme, die die Abgabe der Duftstoffe begünstigt.

Die Individualität des Geruchs wird durch die HLA-Spezifität der Ankerproteine bedingt. Jedes Peptid ruft auf Grund der spezifischen Ankerpeptide der HLA-Moleküle ein typisches Aktivitätsmuster der Neuronen hervor. Somit sendet jeder Mensch, abhängig von seinem HLA-Genotyp, ein individuelles Geruchssignal aus. Zusätzlich schwankt die Geruchsempfindung bezüglich HLA-Molekülen stark auf Grund des genetischen Polymorphismus der OR (Doty, 2001).

2.7 HLA-Übereinstimmung und Partnerschaft

Die Frage ob und wie die Partnerwahl durch den Geruch der HLA-Moleküle beeinflusst wird, fand ihren Ursprung in einer Studie von einem Forschungsteam unter Yamazaki (Yamazaki et al., 1976). Es zeigte sich, dass die Partnerwahl bei Mäusen vom MHC-Genotyp des Partners beeinflusst wird. Auch beim Menschen konnte 1995 durch Wedekind und Mitarbeitern nachgewiesen werden, dass HLA-Moleküle die Partnerwahl beeinflussen (Wedekind et al., 1995).

Damit war der Grundstein für eine Hypothese zur genetisch bedingten Partnerwahl gelegt. Sucht man sich einen Partner, der das perfekte Immunsystem besitzt und dadurch als gesund interpretiert wird, oder sucht man sich einen Partner der das perfekte Gegenstück zum eigenen Genotyp darstellt? Ist es das Ziel für die Nachkommen ein ideales Immunsystem zu schaffen?

Der Focus vieler Studien, die in diese Richtung gehen, liegt auf dem Unterscheidungsgrad des HLA-Genoms der Paare (Yamazaki et al., 1976, Penn und Potts, 1998a; Thronhill et al., 2003). Weiter untersuchte man die Bewertung der Gerüche von heterozygoten bzw. homozygoten HLA-Allelenträgern (Brown 1997; 1999; Thronhill et al., 2003).

Der individuelle HLA-Genotyp spiegelt die eigene Fitness wieder und zeigt damit bei der Partnerwahl einen genetischen Vorteil des Partners bei Heterozygotität auf. Durch die kodominante Expression der HLA-Allele ergibt sich für Träger von verschiedenen HLA-Allelen ein Vorteil gegenüber den Homozygoten. Heterozygote Individuen sind in der Lage eine höhere Anzahl von unterschiedlichen Antigenen zu erkennen und den T-Zellen zu

präsentieren. Somit steht eine Heterozygotität für eine gute Immunkompetenz (McClelland et al., 2003).

Der Unterschiedlichkeitsgrad der HLA-Allele zwischen den Paaren ist neben der Heterozygotität ein zentraler Punkt vieler Studien. Durch die Wahl eines Partners dessen HLA-Allele möglichst keine Übereinstimmungen mit den eigenen Allelen aufweisen, soll Inzucht verhindert werden (Penn und Potts, 1998a; Yamazaki et al., 1976). Eine Person mit ähnlichem HLA-Genom wie man selbst wird unbewusst als Verwandter interpretiert. Durch die familienfremde Partnerwahl wird so in der Evolution versucht, der Vererbung von rezessiven Erbkrankheiten an die Nachkommen möglichst zu entgehen.

Ein weiterer wichtiger Punkt bei der Wahl eines Partners mit andersartigen HLA-Allelen ist der evolutionäre Vorteil für die Nachkommen. Durch die Wahl eines Partners mit möglichst anderen HLA-Allelen als den eigenen soll ein maximal breites Spektrum an HLA-Allelen an die Nachkommen vererbt werden. Dadurch können diese als heterozygote Individuen effektiv gegen fremde Antigene agieren (Penn und Potts, 1999).

Auch der Einfluss von oralen Kontrazeptiva auf die Geruchsbewertung bei Frauen wurde untersucht. Es zeigte sich bei Frauen unter der Einnahme von oralen Kontrazeptiva ein anderes Bewertungsmuster bezüglich der HLA-Ähnlichkeit des dargebotenen Geruchpartners als bei Frauen mit natürlicher Ovulation. In der Versuchsreihe Wedekinds präferierten Frauen mit oralen Kontrazeptiva Männer, die ähnliche HLA-Allele besaßen wie sie selbst. Frauen mit normaler Ovulation bewerteten hingegen Männer mit diskrepanten HLA-Allelen besser. Man vermutet, dass durch die Einnahme der oralen Kontrazeptiva der Hormonstatus dieser Frauen einer Schwangerschaft ähnelt und Frauen somit nicht mehr nach einem passenden Erbmateriale für die Nachkommen suchen (Wedekind et al., 1995; Roberts et al., 2008).

Viele Studien mit unterschiedlichen Methoden und Schwerpunkten befassen sich mit der HLA-assoziierten Partnerwahl. Die Ergebnisse scheinen oftmals widersprüchlich und schwer vergleichbar auf Grund der verschiedenen Versuchsbedingungen.

In der vorliegenden Studie werden heterosexuelle Paare hinsichtlich ihres HLA-Genoms verglichen. Neben dem Unterscheidungsgrad der HLA-Allele der einzelnen Probanden soll untersucht werden, wie sich HLA-Allele auf die Bewertung des Körpergeruchs auswirken. Es soll weiter dargestellt werden, ob sich zwischen den HLA-Allelen und der Beziehungssituation eine Korrelation erkennen lässt. Hierfür werden Parameter wie Sexualität, subjektive Zufriedenheit in der Partnerschaft und Kinderwunsch mit einbezogen. Auch der Einfluss der oralen Kontrazeptiva wird in dieser Studie berücksichtigt.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die durchgeführte Studie wurde entsprechend den Vorgaben der Deklaration von Helsinki zu *Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen* der World Medical Association durchgeführt. Es handelt sich hier um eine Querschnittsstudie. Die Einschlusskriterien der Stichprobe waren ein Mindestalter von 18 Jahren und ein normales Riechvermögen. Die Probanden mussten Teil einer heterosexuellen Partnerschaft sein und es war Voraussetzung, dass beide Partner Teilnehmer waren. Es wurden Fragebögen bezüglich der Partnerschaft erhoben, welche die Partner getrennt voneinander ausfüllen mussten. Weiter gewannen wir biologisches Material in Form von Wangenschleimhautabstrichen zur Untersuchung des HLA-Typs. Die Probandensuche fand von April 2013 bis Juli 2014 an öffentlichen Plätzen, in Kantinen, bei Tanzkursen und an Hochschulen statt. Wir versuchten mit Plakaten und direktem Ansprechen die Leute auf unsere Studie aufmerksam zu machen. Vor Ort wurde dann ein Geruchsidentifikationstest durchgeführt, der Fragebogen ausgefüllt und ein Abstrich der Wangenschleimhaut zur HLA-Typisierung vorgenommen. Zuvor unterzeichneten die Probanden eine schriftliche Einwilligungserklärung.

Die vorliegende Studie zur Untersuchung des Körpergeruchs und Partnerschaft im Bezug zum HLA-Typ wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität Dresden positiv begutachtet (EK-Nr.: EK195062013).

3.2 Geruchsidentifikationstest

Mit Hilfe der „Sniffin‘ Sticks“ der Firma Burghart Messtechnik wurde untersucht, ob ein normales bzw. vermindertes Riechvermögen bei den Probanden vorlag. Die Identifikation von alltäglichen Gerüchen zur Prüfung des Riechvermögens wurde als standardisiertes Testverfahren angewendet und erforderte als psychophysische Testform die Mitarbeit des Probanden (Kobal et al. 1996; Hummel et al. 1997).

Hierfür wurden den Probanden Filzstifte zur Duftstoffpräsentation dargeboten. Der Filz war mit 4 ml Duftstoff, welcher in Propylenglykol gelöst war, durchtränkt. Zur Verhinderung von Kontamination und dem Austrocknen der Stifte wurden diese mit einer Plastikkappe verschlossen.

Zur Dufferkennung wurden die Stifte der Versuchsperson in einem Abstand von 2 cm für 3 sec. unter die Nase gehalten. Durch ein Multiple-Choice-Verfahren wählte der Proband aus vier vorgegebenen Geruchsbegriffen einen aus, den er glaubte, erkannt zu haben. Bei

Unsicherheiten musste sich der Proband für eine der Möglichkeiten entscheiden. Dieses Vorgehen wird als „forced-choice-procedure“ bezeichnet.

In dieser Studie wurden drei „Sniffin‘ Sticks“ verwendet mit den Gerüchen Kaffee, Gewürznelke und Rose. Bei der Erkennung aller 3 Gerüche wurde ein normales Geruchsvermögen dokumentiert (Hummel et al., 1997). Bei weniger als 3 erkannten Gerüchen wurde ein 12er Test herangezogen. Die Voraussetzung zu Teilnahme an der Studie waren hier 10 von 12 Punkten.

3.3 Fragebögen zur Erfassung der Partnerschaftssituation

Die ausgeteilten Fragebögen sollten von jeder Person einzeln ausgefüllt werden. Der Zweck hiervon war die Ermittlung der Partnerschaftssituation. Die Fragebögen bestanden aus zwei unterschiedlichen Teilen. Im ersten Teil wurden allgemeine Daten abgefragt wie Alter, die Dauer der Partnerschaft und der Schulabschluss. Zudem wurde nach Kinderwunsch sowie bereits existierenden Kindern gefragt. Weiter sollten die Paare die Attraktivität des Geruchs des Partners, die Zufriedenheit in der Partnerschaft und die Sexualität auf einer Skala von 1 (unzufrieden) bis 10 (sehr zufrieden) bestimmen.

Der zweite Fragebogenteil wurde an Paare ausgeteilt, die in einer stabilen Beziehung lebten. Die Kriterien waren, dass die Probanden unter 40 Jahre alt waren, mehr als vier Nächte in der Woche beieinander übernachteten und bei denen die Partnerschaftsdauer mehr als 4 Monate betrug. Hier wurden zum einen chronische Erkrankungen der Paare als auch der Kinder abgefragt, um evtl. HLA assoziierte Krankheiten zu erfassen. Zum anderen wurde der Schwerpunkt auf die Sexualität und die Partnerschaft gelegt. Der Bogen enthielt detaillierte Fragen zum Verhalten in der Partnerschaft und der Sexualität. Gefragt wurde nach der subjektiven Einschätzung wie oft man in der Beziehung sexuellen Kontakt, sexuelles Verlangen habe und wie oft das eigene Verlangen erfüllt werde (0=nie bis 3=immer). Weiter wurde nach der Wichtigkeit des Sprechens über den Alltag, über Gefühle und nach Zärtlichkeit gefragt (0=sehr unwichtig bis 3=sehr wichtig). Wie oft es tatsächlich zum sexuellen Kontakt kommt und wie oft der Wunsch nach Sexualität erfüllt wird, wurde mit konkreten Angaben erfragt (0=nie; 1= \leq 1x/Woche; 2=1x/Woche; 3=mehrmals/Woche; 4= \geq 1x/Tag).

Die Fragebögen wurden mit demselben Barcode beschriftet wie die Wattestäbchen des Wangenabstiches der Paare.

Die Auswertung der Fragebögen erfolgte anonym.

3.4 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt nahmen 254 Paare an der Studie teil, dies entspricht 508 Probanden. Das Alter der Probandinnen lag zwischen 18 bis 60 Jahren. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug 24,3 Jahre. Bei den Männern fand sich ein Alter von 18 bis 55 Jahren und ein Durchschnittsalter von 26 Jahren.

Die Altersdifferenz der Paare lag zwischen 0 und 26 Jahren mit einem Mittelwert von 2,3 Jahren. Die Dauer der Beziehungen lag zwischen einem Monat und 32 Jahren. Im Mittel waren die befragten Paare seit 3,8 Jahren in der untersuchten Beziehung (siehe Tab. 1). 91% der Paare gaben an keine Kinder zu haben. Die Frage nach einem Kinderwunsch beantworteten 7,1% (Frauen) bzw. 7,9% (Männer) mit nein, 69% (Frauen) bzw. 65% (Männer) mit ja und 23% (Frauen) bzw. 27% (Männer) mit vielleicht. Insgesamt 8 der 254 Probandinnen waren zu dem Zeitpunkt der Befragung schwanger.

Ein Teil der Fragebögen enthielt die Frage nach der Einnahme von oralen Kontrazeptiva. Insgesamt 141 Frauen wurden hierzu befragt. Von diesen nahmen 63% ein orales Kontrazeptivum ein. Von den insgesamt 141 Frauen, die die Frage nach oralen Kontrazeptiva beantworteten, konnten nur 137 ausgewertet werden, da die HLA-Typisierung aufgrund von zu geringem Probenmaterial nicht bei allen Probandinnen durchgeführt werden konnte.

Von den befragten Paaren gaben 52,3% an mit dem Partner in einer gemeinsamen Wohnung zu leben.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Median
Alter Frauen	18 Jahre	60 Jahre	24,3	5,6	23
Alter Männer	18 Jahre	55 Jahre	26,1	6,0	26
Altersdifferenz	0 Jahre	26 Jahre	2,3	2,7	1
Beziehungsdauer	1 Monat	384 Monate	3,8	57,9	3
Anzahl Kinder	0	3	-	-	0

Tab.1: Stichprobenbeschreibung; Anzahl der Paare: n = 254; Probanden: n = 508

Weiter nahmen 183 von den 245 Paaren an der Studie 2 teil und beantworteten detaillierte Fragen zur Sexualität und zum Verhalten in der Partnerschaft. Die HLA-Typisierung konnte dabei allerdings nur bei 178 Paaren erfolgen. Die Voraussetzung für diesen Teil der Studie war, dass die Paare mehr als 4 gemeinsame Übernachtungen pro Woche, eine Beziehungsdauer von mindestens 4 Monate und ein Alter von unter 40 Jahren hatten.

3.5 HLA-Typisierung

3.5.1 Abnahme des Wangenschleimhautabstriches

Zur Typisierung der HLA-Allele wurde ein Abstrich der Wangenschleimhaut durchgeführt und in Zusammenarbeit mit der Deutschen Knochenmarks Spende (DKMS) im Labor identifiziert. Der Abstrich erfolgte im Versuchslabor der HNO oder durch den Probanden selbst zu Hause. In diesem Fall erhielten die Probanden zuvor eine Anleitung zur korrekten Durchführung des Abstrichs.

Der Abstrich wurde mindestens eine Stunde nach der letzten Mahlzeit abgenommen. Das Wattestäbchen (*Buccal Swab*) sollte mit kräftigem Druck für ca. 30 sec. an der Innenseite der Wange gerieben werden. Um sicher zu stellen, dass genügend Probenmaterial zur Sequenzierung der Desoxyribonukleinsäure (DNS) gewonnen werden konnte, gab es für jede Wangenseite ein gesondertes Wattestäbchen. Nach dem Trocknen (5 min) wurden die Stäbchen in einen Briefumschlag gesteckt, welcher mit einem Barcode gekennzeichnet war. So konnten später die von den Paaren ausgefüllten Fragebögen, die ebenfalls mit dem Code beschriftet wurden, mit den HLA-Auswertungen anonymisiert zusammengebracht werden.

3.5.2 Isolierung der DNS

Im Labor der DKMS erfolgte die weitere Verarbeitung der *Buccal Swabs* nach einem standardisierten Verfahren.

Die Köpfe der *Buccal Swabs* werden in eine *Deepwell* Platte geschnitten, in die eine Lösung aus Puffer und Proteinase K vorgelegt ist. Durch die Lyse lösen sich die Zellen aus der Watte des *Buccal Swabs*. Um die Lyse zu optimieren, werden die Proben für 1h bei 56°C inkubiert. Anschließend zentrifugiert man die Lyse-Flüssigkeit durch ein Loch im Boden in eine darunterliegende Platte. Insgesamt befinden sich auf der *Deepwell* Platte 96 Proben, von denen zwei der Kontrolle dienen. Eine Positivkontrolle enthält eine schon typisierte DNS zum Abgleich. Eine Negativkontrolle wird ohne DNS zur Überprüfung auf mögliche Kontaminationen mitgeführt.

Die automatisierte Extraktion der DNS und Aufreinigung findet auf dem Gerät „MSM1“ statt. Nach der Zelllyse wird die DNS in verschiedene Waschpuffer transportiert. Nach der Elution, dem Waschen der DNS, wird die gereinigte DNS aufgefangen und in eine Patte mit 96 Vertiefungen (12x8) (*Panel*) pipettiert, um weiter verarbeitet zu werden.

3.5.3 Vorbereitung zur PCR

Die isolierte DNS, vorliegend in einem 96er *Panel*, wird mithilfe eines Fluoreszenzverfahrens gemessen. Es wird kontrolliert, ob die DNS eine ausreichend hohe DNS-Konzentration für

das weitere Verfahren enthält. Die Probe wird nun für die Polymerase Chain Reaction (PCR) vorbereitet.

Der PCR Ansatz wird auf einem *192.24 Access Array Chip* der Marke *Fluidigam* vorbereitet.

Erläuterung: einzelne Wells sind durch Mikrokanäle miteinander verbunden

Präe-PCR: Primer werden in die am Rand gelegenen 24 Wells pipettiert, DNS-Mix befindet sich in den mittleren 192 Wells

Durch Druck werden Primer und DNS durch kleine Kanäle in die Mitte der Platte gedrückt, wo später die PCR ablaufen wird

Abb. 4: 192.24 Access Array Chip, Marke: Fluidigam

Der Chip besteht aus einer Platte mit Vertiefungen, sogenannten Wells. Ausgehend von den verschiedenen Wells führen Mikrokanäle in die Mitte der Platte auf der sich ein Netz aus kleinen Kammern erstreckt. In diesen Kammern findet später die eigentliche PCR statt. Die Reagenzien, welche in die Wells gegeben werden, sollen später mit Druck in die Mitte des Chips gelangen. In die Kanäle wird ein Öl pipettiert, wodurch die Geschmeidigkeit des Durchflusses gesichert wird. Zusätzlich wird *Harvest Solution* in die vorgegebenen Wells pipettiert, um den Chip vor Austrocknung zu schützen. Gleichzeitig ist die *Harvest Solution*, die im Laufe der Reaktion erneuert wird, notwendig, um die PCR Produkte durch Verdrängung aus den Kammern in die Wells zu drücken, aus denen die Proben entnommen werden.

Als nächstes werden zwei *DNS Panel* sowie der zu beladene Chip auf das Deck des Gerätes „Tecan Evo“ gelegt. Hier wird die DNS auf einer Arbeitsplatte mit dem PCR-Mix (Taq-Polymerase, dNTPs, MgCl₂, Puffer) gemischt. Pro Proband wird ein MID (Molecular Identifier) hinzugefügt. Diese MIDs bestehen aus einer Sequenz mit 10 Basenpaaren. Ihr Code dient als Marker um die DNS der einzelnen Probanden nach der Sequenzierung wieder zu erkennen. Von der Arbeitsplatte werden die Proben in gesonderte Vertiefungen auf den Chip (*Inlets*) überführt.

Auf den Chip werden immer zwei *Panel* à 96 Proben (94 Probanden DNS und zwei Kontrollen) pipettiert. Somit befinden sich am Ende 192 Proben auf dem Chip.

Das Gerät pipettiert 24 Primergruppen auf die Randpositionen des Chips. Jedes Exon der 6 Loci der HLA-Klassen besitzt eine spezielle Primergruppe. Zusätzliche Primergruppen dienen zur Bestimmung der Blutgruppen und des Rhesusfaktors.

Nach der Beladung des Chips findet das Laden der Proben aus den *Inlets* in die Kammern statt. Dies geschieht durch den sogenannten „Loader“ (IFC Controller AX-HT). Der „Loader“ baut Druck auf und bringt die Primerlösung durch die Mikrokanäle des Chips in kleinen Reaktionskammern mit dem DNS-Mix zusammen. Hier findet während der PCR die Anlagerungsreaktion der Primer an die Exons der DNS statt. Dieser Teilschritt dauert 1:05h.

3.5.4 Die PCR-Methode

Die PCR durchläuft mehrere Zyklen und dauert 2:30h. Der „Fluidigm-Cycler“ reguliert durch Temperaturänderungen die einzelnen Schritte. Die PCR ist eine enzymatische Amplifikation ausgewählter DNS-Abschnitte. Das Reagenz enthält den zu amplifizierenden DNS-Strang, die spezifischen Primer, Nucleosidtriphosphate, Pufferlösung und Magnesiumzusatz. Durch die Denaturierung bei 95°C werden die H-Brücken der Doppelstrang-DNS gespalten. Die daraus hervorgehenden Einzelstränge werden durch schnelles Abkühlen daran gehindert sich wieder neu zusammen zu lagern. Bei der ersten Denaturierung, der Initialisierung, dauert die Erhitzung etwas länger als bei den regulären Zyklen, um sicher zu stellen, dass keine Doppelstränge mehr vorhanden sind.

Zeit [min]

Abb.5.: Temperaturzyklus der PCR

Erläuterung: 1. Start; 2. Denaturierung, Doppelstrangtrennung; 3. Hybridisierung, Anlagerung der Primer; 4. Elongation, Temperatur im idealen Arbeitsbereich der Taq-Polymerase Hybridisierungstemperatur liegt 3°C unter der Schmelztemperatur der Primer ($T_m - 3^\circ\text{C}$)

Es folgt die Hybridisierung, in der sich die Primer an die Matrizen-DNS anlagern. Für 30 sec. wird die Lösung auf 50-60°C erhitzt, um die spezifische Anlagerung der Primer zu gewährleisten. Die genaue Temperatur ist von der Länge der verwendeten Primer abhängig. Die ideale Temperatur für diesen Schritt errechnet sich aus der Schmelztemperatur der Primersequenz minus ca. 3°C.

Als letztes wird bei der Elongation durch die thermostabile Taq-Polymerase eine komplementäre DNS zu der Matrizen-DNS gebildet. Die Polymerase beginnt am 3'-Ende des angelegten Primers, der als Anfang des neuen Strangs dient. Die Temperatur wird zwischen 68-72°C gewählt und ist abhängig vom Arbeitsbereich der Polymerase. Nachdem die Schritte Denaturierung, Hybridisierung und Elongation abgelaufen sind kühlt der Thermozykler die Proben auf 4-8°C ab.

Insgesamt werden die Zyklen 30-50 Mal wiederholt. Nach n Zyklen entstehen 2^n Kopien der Matrizen-DNS.

Nach dem Abschluss der PCR werden die Chips entnommen. Frische *Harvest Solution* wird hinzugegeben, um die PCR-Produkte aus den Kammern zu verdrängen.

3.5.5 Aufreinigung und Quantifizierung

Durch den IFC controller AX HT im Post PCR Schritt genannt „Harvester“ wird die Lösung mit der bereits amplifizierten DNS von der Mitte des Chips erneut in die einzelnen Wells zurückgedrückt. Im weiteren Verlauf auf dem „Biomek“, werden je 96 Proben zusammen in ein Well einer 96 Wells Platte (*Eluat-Platte*) gepoolt. Die gesamte Probanden-DNS befindet sich nun in einer Vertiefung der *Eluat-Platte* und bildet somit einen Pool aus PCR-Produkten von 96 Spendern. Sobald die Platte voll ist wird die DNS aufgereinigt und dadurch von zurückbleibenden Primern, Salzen und Primer-Dimer Produkten gereinigt. Zusätzlich wird eine Quantifizierungsplatte mit drei verschiedenen Verdünnungsstufen angelegt mit der eine qPCR (Quantifizierungs-PCR) durchgeführt wird. Mit diesen Verdünnungen wird eine DNS-Konzentrationsbestimmung durch Fluoreszenzfarbstoffe durchgeführt. Mit Hilfe der sich daraus ergebenden Quantifizierungskurve wird die eigentliche Konzentration der entstandenen PCR-Produkte der Probanden-DNS ermittelt.

Die aufgereinigten Pools werden für den MiSeq Ansatz zu einem Library-Pool vereinigt. Ein Library Pool kann bis zu 6 Pools à 96 Probanden enthalten.

In einem Vereinigungstube werden die 6 gepoolten DNS-Gemische zusammengeführt. Die Labor Software LIMS Software errechnet wie viel von den jeweiligen Volumina der einzelnen gepoolten Gemische in Abhängigkeit der zuvor bestimmten Konzentrationen hinzugefügt werden muss, um alle Pools in der gleichen Konzentration im Gemisch vorliegen zu haben. Die Endmenge der Vereinigung beträgt hierbei 100µl. Das fehlende Volumen wird mit MilliQ (ultrapure water) aufgefüllt.

Von diesen 100µl Lösung werden 10µl zur Denaturierung mit 10µl NaOH gemischt. Nach 5 min wird die Reaktion durch Zugabe von 80µl eines HT1-Puffers gestoppt.

Aus dem Gemisch der werden 40µl entnommen und mit 100µl *Phix*, einer bekannten Virus DNS zur Sequenzierungskontrolle und HT1-Puffer zu einer Endverdünnung von 600µl gemischt.

3.5.6 HLA-Sequenzierung

Die Endverdünnung wird in eine Reagenzien-Kartusche in die Vertiefung mit der Beschriftung *Load Sample* gespritzt. Die Kartusche enthält weitere Reagenzien, die in dem Gerät „MiSeq“, das die Sequenzierung durchführt, zusammengeführt werden und mit der Endverdünnung reagieren. Zusätzlich wird eine Flasche mit Kitpuffer in das Gerät eingespannt. Auf einer *Flow Cell* laufen nun die Reaktionszyklen ab. An Hand einer Primerwiese wird durch Brückenamplifikation und anschließender Sequenzierung durch

Synthese der genaue Basencode der DNS-Fragmente ermittelt. Bei der Synthese geben die verwendeten Nukleoside einzelne Leuchtsignale ab, wodurch die Basenabfolge identifiziert wird.

Mit der Auswertungs-Software *NeXtype* wird der Basencode ausgewertet und in die gängige HLA-Nomenklaturform übersetzt. Insgesamt dauert der Schritt der Sequenzierung 48h und durchläuft 522 Zyklen. Anhand der MID-Codes können die Ergebnisse den Nummern der Probanden zugeordnet werden.

3.6 Auswertung der HLA-Allele

Bei der vorliegenden Studie wurden die Paare bezüglich ihrer HLA-Allele Klasse I mit den Subgruppen HLA-A, HLA-B, HLA-C und die Klasse II mit den Subgruppen HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP untersucht. Bei der Auswertung erfolgte die Gegenüberstellung der beiden HLA-Allele der Partner.

Zum Vergleich eines Paares können ausschließlich die Allelennummern herangezogen werden (two digit level) oder aber der Vergleich kann zusätzlich auf Allelenebene stattfinden (four digit level).

Die einzelnen Subgruppen wurden hier hinsichtlich ihrer Übereinstimmung auf einem four digit level betrachtet. Besaß das Paar keine Übereinstimmung erhielten sie eine 0. Bei gleicher Allelnummer und Aminosäuresequenz eines der Allele wurde die Zahl 2 vergeben. Waren beide Allele einer Subgruppe des Paares identisch wurden sie mit der Zahl 4 beschrieben. Insgesamt lag somit die Summe aller HLA-Allelenübereinstimmungen zwischen 0 und 24. Beim Vergleich der Paare wurden zwei Gruppen gebildet. Eine davon besaß insgesamt in den Allelen keine oder nur auf einem Allel eine Übereinstimmung, die andere Gruppe bestand aus Paaren, die in mehr als einem Allel eine gleiche Codierung aufwiesen.

Zusätzlich wurden Paare, die in beiden der Subgruppenallele die gleichen Allelnummer und Aminosäuresequenz besitzen als Homozygoten markiert. Probanden mit unterschiedlichen Allelen einer Subgruppe wurden als Heterozygoten gewertet.

Paar	HLA-A 1*	HLA-A 2*	Homozygot	Übereinstimmung (four digits)
Frau 19A	02:04:01G	01:03:01G	nein	}
Mann 19B	02:04:01G	02:04:01G	ja	

Tab.2: Beispiel der HLA Auswertung (four digits)

Erläuterung: Das Beispielpaar erhält 2 von max. 4 Punkten, da das Paar in einem Allel der Subgruppe HLA-A die gleiche Allelnummer (grün) und die gleiche Aminosäuresequenz (gelb) besitzt. Der Mann wird als Homozygot bezeichnet, da er in beiden HLA-A Allelen die gleichen Codierungen besitzt

3.7 Statistische Berechnung

Die statistische Berechnung und graphische Darstellung erfolgte anhand der Programme SPSS (Statistical Packages for the Social Sciences, Version 19.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und Microsoft Excel 2007 (Microsoft, Redmont, USA).

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen Daten berechnet.

Da die Daten der Studie keine Normalverteilung aufwiesen, wurde für die nicht parametrischen Daten ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dies bezieht sich auf den Vergleich der angegebenen Bewertungen im Bezug auf HLA-Übereinstimmungen in den einzelnen Allelen sowie der Gesamtübereinstimmung.

Der Person Chi-Quadrat-Test wurde zum Vergleich von Häufigkeiten und Verteilungen herangezogen.

Das Signifikanzniveau (α -Level) wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Von einem hochsignifikanten Ergebnis wurde bei einem p -Wert $< 0,001$ gesprochen. Ein Trend stellte sich bei einem $p < 0,1$ dar.

Mit der Effektstärke (d) nach Cohen wurde die praktische Relevanz der Ergebnisse verdeutlicht. Hierbei fand sich bei $d = 0,2 - 0,5$ ein kleiner, $d = 0,5 - 0,8$ ein mittlerer und bei $d > 0,8$ ein großer Effekt.

4. Ergebnisse

4.1 HLA-Auswertungen der Paare

Bei der Untersuchung der einzelnen HLA-Allele wurden die Probanden (n=496) bei zwei gleichen Allelen einer Subgruppe als homozygote bzw. bei unterschiedlichen Allelen als heterozygote Allelträger benannt. Zusätzlich wurden Männer und Frauen getrennt voneinander beschrieben. Es stellte sich heraus, dass durchweg in allen Allelen die Gruppe der Heterozygoten deutlich größer war als die der Homozygoten (siehe Tabelle 3). Die HLA-

HLA-Allel	Heterozygot	Homozygot
HLA-A	Frauen: 86 % Männer: 89 %	14 % 11 %
HLA-B	Frauen: 94 % Männer: 95 %	6 % 5 %
HLA-C	Frauen: 91 % Männer: 88 %	9 % 12 %
HLA-DR	Frauen: 90 % Männer: 92 %	10 % 8 %
HLA-DQ	Frauen: 86 % Männer: 89 %	14 % 11 %
HLA-DP	Frauen: 73 % Männer: 81 %	27 % 19 %

Gruppe mit dem höchsten Anteil an Homozygoten war in beiden Geschlechtern die der Subgruppe HLA-DP. Bei den männlichen Probanden fand sich bei HLA-B mit 95% die größte Gruppe von Heterozygoten. Auch bei den weiblichen Probanden war mit 94% Heterozygoten das HLA-B diejenige Subgruppe mit den meisten Heterozygoten.

Tab. 3: Vergleich der Anteile an homozygoten und heterozygoten Allelentägern der Frauen bzw. der Männer

HLA-Allel	Übereinstimmung	Anteil der Paare
HLA-A	keine ein Allel zwei Allele	62 % 34 % 4 %
HLA-B	keine ein Allel zwei Allele	79 % 20 % 1 %
HLA-C	keine ein Allel zwei Allele	66 % 31 % 3 %
HLA-DR	keine ein Allel zwei Allele	76 % 23 % 1 %
HLA-DQ	keine ein Allel zwei Allele	68 % 29 % 3 %
HLA-DP	keine ein Allel zwei Allele	49 % 44 % 7 %

Bei der Übereinstimmung der HLA-Allele der Paare wurden die Allele miteinander verglichen (siehe Tabelle 4). Zusätzlich untersuchten wir die Gesamtsumme der HLA-Übereinstimmungen von allen Subgruppen. Die Gesamtsumme der HLA-Allele lag in unserer Stichprobe zwischen 0 und 22. Es zeigte sich eine durchschnittliche Übereinstimmung von 4,35 (SD 3,35). Der Medianwert betrug 4. Das HLA-B zeigte die höchste Anzahl an Paaren, die sich hier unterschieden (79%). Im HLA-DP war mit 59% die Subgruppe an Paaren die Konkordanzen besaßen am größten.

Tab. 4: Übereinstimmungen der HLA-Allele der Paare

4.2 Einfluss der HLA-Übereinstimmungen auf Partnerschaft, Sexualität und Körpergeruch

4.2.1 HLA-Übereinstimmung sagt Partnerschaftszufriedenheit, Sexualität und Körpergeruch voraus

A) Bewertungen der Frauen in Abhängigkeit der 6 HLA-Übereinstimmungen und der Gesamtübereinstimmung

Es wurden Frauen (n= 248) mit und ohne HLA-Übereinstimmungen mit ihren Partnern hinsichtlich ihrer Bewertungen verglichen. Die Frauen gaben an, wie zufrieden sie mit dem Körpergeruch ihres Partners, der Beziehung und der Sexualität seien. Hierfür konnten sie Punkte von 1 (sehr unzufrieden) bis 10 (sehr zufrieden) verteilen.

Die durchschnittlichen Bewertungen der Frauen wurden in Bezug auf die HLA-Übereinstimmung in den einzelnen HLA-Subgruppen verglichen.

HLA-Allel	Bewertung	Übereinstimmungen	Anzahl	MW	SD	U-Wert	p-Wert	Effektstärke d
HLA-A	Attraktivität Körpergeruch ♀	Ja	95	8,45	1,30	-1,152	0,245	
		Nein	153	8,59	1,41			
	Zufriedenheit Partnerschaft ♀	Ja	95	8,63	1,36	-0,376	0,727	
Nein		153	8,72	1,25				
	Zufriedenheit Sexualität ♀	Ja	95	8,19	1,73	-0,170	0,865	
		Nein	153	8,21	1,63			
HLA-B	Attraktivität Körpergeruch ♀	Ja	51	8,18	1,71	-1,414	0,157	
		Nein	197	8,63	1,25			
	Zufriedenheit Partnerschaft ♀	Ja	51	8,22	1,40	-3,282	0,001***	
Nein		197	8,81	1,24				
	Zufriedenheit Sexualität ♀	Ja	51	7,41	2,08	-3,382	0,001***	0,56
		Nein	197	8,41	1,48			
HLA-C	Attraktivität Körpergeruch ♀	Ja	84	8,27	1,62	-1,393	0,164	
		Nein	164	8,67	1,19			
	Zufriedenheit Partnerschaft ♀	Ja	84	8,38	1,47	-2,502	0,12	
Nein		164	8,84	1,17				
	Zufriedenheit Sexualität ♀	Ja	84	7,95	1,91	-1,263	0,206	
		Nein	164	8,33	1,52			
HLA-DR	Attraktivität Körpergeruch ♀	Ja	59	8,58	1,47	-0,477	0,633	
		Nein	189	8,52	1,34			
	Zufriedenheit Partnerschaft ♀	Ja	59	8,63	1,53	-0,288	0,774	
Nein		189	8,70	1,22				
	Zufriedenheit Sexualität ♀	Ja	59	8,34	1,94	-1,645	0,1	
		Nein	189	8,14	1,58			
HLA-DQ	Attraktivität Körpergeruch ♀	Ja	80	8,55	1,35	-0,011	0,991	
		Nein	168	8,53	1,38			
	Zufriedenheit Partnerschaft ♀	Ja	80	8,76	1,39	-1,257	0,209	
Nein		168	8,65	1,25				
	Zufriedenheit Sexualität ♀	Ja	80	8,40	1,66	-1,573	0,116	
		Nein	168	8,11	1,67			

HLA- DP	Attraktivität Körpergeruch ♀	Ja	125	8,55	1,46	-0,711	0,477
		Nein	123	8,52	1,26		
	Zufriedenheit Partnerschaft ♀	Ja	125	8,66	1,42	-0,474	0,635
		Nein	123	8,71	1,16		
	Zufriedenheit Sexualität ♀	Ja	125	8,11	1,81	-0,476	0,634
		Nein	123	8,29	1,52		
Gesamt HLA	Attraktivität Körpergeruch ♀	Kein/Ein Allel	93	8,55	1,33	-0,014	0,989
		Mehr als eins	155	8,53	1,39		
	Zufriedenheit Partnerschaft ♀	Kein/Ein Allel	93	8,69	1,26	-0,097	0,922
		Mehr als eins	155	8,68	1,32		
	Zufriedenheit Sexualität ♀	Kein/Ein Allel	93	8,28	1,45	-0,685	0,493
		Mehr als eins	155	8,20	1,79		

Tab. 5: Bewertungen des Körpergeruchs, der Zufriedenheit in der Partnerschaft und Zufriedenheit mit der Sexualität der Frauen (n=248) in Bezug auf die Übereinstimmung der einzelnen HLA-Allele (signifikante Ergebnisse hier fettgedruckt)

Bei der Untersuchung des HLA-B stellte sich heraus, dass Frauen, die mit ihren Partnern Übereinstimmungen aufwiesen, weniger zufrieden mit der Partnerschaft ($p=.001$) sowie mit der Sexualität ($p=.001$) waren als Frauen ohne Übereinstimmungen.

Es fand sich zwischen Frauen mit und ohne Übereinstimmung zum Partner auf den HLA-Allelen HLA-A, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP kein signifikanter Unterschied in der Bewertung des Körpergeruchs des Partners, der Zufriedenheit mit der Partnerschaft oder in der Zufriedenheit mit der Sexualität (siehe Tabelle 5).

Auch bei der Gesamtsumme der HLA-Übereinstimmungen wurde bei einer Gruppeneinteilung von einer bzw. mehr als einer HLA-Übereinstimmung kein signifikanter Unterschied in den Bewertungen gefunden.

B) Bewertungen der Männer in Abhängigkeit der 6 HLA-Übereinstimmungen und der Gesamtübereinstimmung

Die Bewertungen der Männer (n=248) mit und ohne Übereinstimmungen der HLA-Allele mit der Partnerin wurden miteinander verglichen.

Es zeigte sich, dass Männer, die sich im HLA-B von ihrer Partnerin unterschieden, die Beziehung signifikant besser bewerteten als diejenigen Männer, die in diesem Allel mit ihrer Partnerin übereinstimmten ($p=.009$). Bei der Bewertung der Sexualität zeigte sich ebenfalls ein Trend dahingehend, dass Männer mit HLA-B Konkordanz unzufriedener mit der Sexualität waren als Männer, die diskordante HLA-Allele besaßen ($p=.084$).

Auch bei HLA-C Übereinstimmungen mit der Partnerin bewerteten Männer die Sexualität signifikant schlechter als Männer ohne Übereinstimmungen in diesem Allel ($p=.011$). Die Auswertung der Beurteilung des Körpergeruchs in Abhängigkeit des HLA-C zeigte ebenfalls

einen Trend. Männer, die nicht die gleichen HLA-C Allele besaßen wie ihre Partnerin, empfanden den Körpergeruch der Frau attraktiver, als dies bei Männern mit Übereinstimmungen im HLA-C Allel der Fall war ($p=.099$).

Hingegen zeigten sich durchschnittlich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Bewertungen des Körpergeruchs, der Beziehung und der Sexualität in den Allelen HLA-A, HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP und in der Gesamtsumme der Übereinstimmungen (siehe Tabelle 6).

HLA-Allel	Bewertung	Übereinstimmungen	Anzahl	MW	SD	U-Wert	p-Wert	Effektstärke d
HLA-A	Attraktivität Körpergeruch ♂	Ja	95	8,52	1,47	-0,071	0,943	
		Nein	153	8,56	1,30			
	Zufriedenheit Partnerschaft ♂	Ja	95	8,47	1,49	-0,977	0,329	
		Nein	153	8,70	1,12			
	Zufriedenheit Sexualität ♂	Ja	95	7,97	1,98	-0,441	0,659	
		Nein	153	7,98	1,96			
HLA-B	Attraktivität Körpergeruch ♂	Ja	51	8,29	1,41	-1,571	0,116	
		Nein	197	8,61	1,35			
	Zufriedenheit Partnerschaft ♂	Ja	51	8,29	1,29	-2,626	0,009**	0,32
		Nein	197	8,70	1,26			
	Zufriedenheit Sexualität ♂	Ja	51	7,52	2,08	-1,725	0,084	0,26
		Nein	197	8,03	1,92			
HLA-C	Attraktivität Körpergeruch ♂	Ja	84	8,40	1,26	-1,649	0,099	
		Nein	164	8,61	1,42			
	Zufriedenheit Partnerschaft ♂	Ja	84	8,40	1,25	-2,555	0,011*	0,25
		Nein	164	8,72	1,28			
	Zufriedenheit Sexualität ♂	Ja	84	7,88	1,98	-0,268	0,789	
		Nein	164	7,94	1,96			
HLA-DR	Attraktivität Körpergeruch ♂	Ja	59	8,59	1,49	-0,757	0,449	
		Nein	189	8,52	1,33			
	Zufriedenheit Partnerschaft ♂	Ja	59	8,63	1,31	-1,067	0,286	
		Nein	189	8,58	1,26			
	Zufriedenheit Sexualität ♂	Ja	59	8,10	1,98	-1,104	0,270	
		Nein	189	7,86	1,96			
HLA-DQ	Attraktivität Körpergeruch ♂	Ja	80	8,64	1,37	-0,958	0,338	
		Nein	168	8,49	1,37			
	Zufriedenheit Partnerschaft ♂	Ja	80	8,68	1,24	-0,667	0,505	
		Nein	168	8,58	1,29			
	Zufriedenheit Sexualität ♂	Ja	80	7,98	1,88	-0,172	0,864	
		Nein	168	7,89	1,01			
HLA-DP	Attraktivität Körpergeruch ♂	Ja	125	8,53	1,25	-0,612	0,341	
		Nein	123	8,55	1,48			
	Zufriedenheit Partnerschaft ♂	Ja	125	8,68	1,16	-0,721	0,471	
		Nein	123	8,55	1,38			
	Zufriedenheit Sexualität ♂	Ja	125	7,84	2,01	-0,517	0,517	
		Nein	123	8,00	1,92			

Gesamt HLA	Attraktivität Körpergeruch ♂	Kein/Ein Allel	93	8,50	1,47	-0,090	0,928
		Mehr als eins	155	8,56	1,31		
	Zufriedenheit Partnerschaft ♂	Kein/Ein Allel	93	8,58	1,42	-0,136	0,892
		Mehr als eins	155	8,63	1,18		
	Zufriedenheit Sexualität ♂	Kein/Ein Allel	93	7,85	2,01	-0,501	0,616
		Mehr als eins	155	7,96	1,94		

Tab. 6: Bewertungen des Körpergeruchs, der Zufriedenheit in der Partnerschaft und Zufriedenheit mit der Sexualität der Männer (n=248) im Bezug auf die Übereinstimmungen der einzelnen HLA-Allele (signifikante Ergebnisse hier fettgedruckt)

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die subjektiven Bewertungen der Frauen bezüglich Partnerschaft und Sexualität deutlich von der Übereinstimmung im HLA-B mit dem Partner abhängig ist. Bei keiner HLA-Übereinstimmung in diesem Allel waren die Bewertungen besser als die der Frauen mit Übereinstimmungen. Bei den Männern zeigte sich eine signifikant bessere Beurteilung der Partnerschaft, wenn diese keine Konkordanz mit ihrer Partnerin im HLA-B und HLA-C besaßen.

Es zeigte sich bei beiden Geschlechtern, dass HLA-Allele A, DR, DQ und DP sowie die Gesamtsumme der Übereinstimmungen mit dem Partner keinen Einfluss auf die Bewertung des Körpergeruchs, der Partnerschaft und der Sexualität haben.

C) Einfluss von oralen Kontrazeptiva auf die Bewertungen der Frauen in Abhängigkeit der 6 HLA-Übereinstimmungen und der Gesamtübereinstimmung

Die Gruppe der Frauen, die angaben orale Kontrazeptiva zu nehmen wurde mit der Gruppe der Frauen ohne orale Kontrazeptiva verglichen. Hierbei wurden die durchschnittlichen Bewertungen der Frauen zu den Bereichen Attraktivität des Körpergeruchs, Zufriedenheit in der Partnerschaft und in der Sexualität gegenübergestellt.

Die Bewertungen der beiden Gruppen wurden in Abhängigkeit der Übereinstimmungen der 6 HLA-Allelen und der Gesamtsumme der Übereinstimmungen betrachtet.

Es zeigte sich in unserer Studie keine signifikante Interaktion durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva bei den HLA-Allelen der Klasse I. Hier gingen die Bewertungen der Frauen unter der Einnahme von oralen Kontrazeptiva in dieselbe Richtung wie die der Frauen mit natürlicher Ovulation.

Die Gruppe der Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen zeigte bezüglich Übereinstimmungen im HLA-B mit dem Partner dieselbe Tendenz, wie bereits in der Gesamtbetrachtung aller Frauen festgestellt werden konnte. Durchschnittlich bewerteten Frauen dieser Subgruppe, die mit ihrem Partner im HLA-B konkordant waren ihre Partnerschaft (p=.042) und Sexualität (p=.001) schlechter als Frauen, die in diesem Allel diskordant mit ihren Partnern waren.

Bei Übereinstimmung im HLA-C Allel zeigte sich ebenfalls, dass Frauen mit oralen Kontrazeptiva den Körpergeruch ihres Partners als attraktiver bewerteten, wenn sie keine Übereinstimmung mit ihrem Partner aufwiesen ($p=.017$). Auch die Zufriedenheit in der Partnerschaft zeigte diese Richtung auf ($p=.021$).

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen erwies sich eine Konkordanz mit dem Partner im HLA-DP nicht als Nachteil. Hier waren die Bewertungen des Körpergeruchs ($p=.026$) und der Partnerschaft ($p=.015$) der Frauen mit Übereinstimmungen deutlich besser als die der Frauen ohne Übereinstimmungen (siehe Tabelle 7).

Die Gruppe der Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, wiesen für die Allele HLA-A, HLA-DR, HLA-DQ und der Gesamtübereinstimmung keine signifikanten Unterschiede bei den durchschnittlichen Bewertungen mit und ohne HLA-Übereinstimmungen mit dem Partner auf.

HLA-Allel	Bewertung (mit oralen Kontrazeptiva)	Übereinstimmungen	Anzahl	MW	SD	U-Wert	p-Wert	Effektstärke d
HLA-B	Zufriedenheit Partnerschaft ♀	Ja	16	8,44	1,15	-2,036	0,042*	0,55
		Nein	70	9,01	1,00			
	Zufriedenheit Sexualität ♀	Ja	16	7,19	1,72	-3,356	0,001**	0,95
		Nein	70	8,61	1,27			
HLA-C	Attraktivität Körpergeruch ♀	Ja	24	8,04	1,49	-2,380,	0,017*	0,67
		Nein	62	8,87	1,00			
	Zufriedenheit Partnerschaft ♀	Ja	24	8,50	1,10	-2,317	0,021*	0,53
		Nein	62	9,06	0,99			
HLA-DP	Attraktivität Körpergeruch ♀	Ja	44	8,91	1,14	-2,221	0,026*	0,46
		Nein	42	8,36	0,92			
	Zufriedenheit Partnerschaft ♀	Ja	44	9,09	1,50	-2,426	0,015*	0,29
		Nein	42	8,71	1,43			

Tab. 7: Bewertungen der Frauen unter der Einnahme von oralen Kontrazeptiva ($n=86$), Signifikanzen der HLA-Allele B, C, DP (signifikante Ergebnisse hier fettgedruckt)

Erläuterungen: Es fand sich bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, eine signifikant höhere Bewertung bei keinen Übereinstimmungen dieser HLA-Allele mit dem Partner als bei Frauen mit Übereinstimmungen in diesen Allelen. Entgegengesetzte Tendenzen, rot markiert, zeigte das HLA-DP

In der Allelen HLA-B und HLA-DP zeigte die Gruppe der Frauen ohne orale Kontrazeptiva eine signifikant schlechtere Bewertung der Partnerschaft bei Konkordanz in diesem Allel mit dem Partner.

Bei der Gruppe der Frauen, die keine oralen Kontrazeptiva nahmen offenbarte sich für HLA-A, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ und der Gesamtübereinstimmung keine Signifikanz beim Vergleich der Frauen mit und ohne HLA-Übereinstimmungen mit dem jeweiligen Partner.

HLA-Allel	Bewertung (ohne oralen Kontrazeptiva)	Übereinstimmungen	Anzahl	MW	SD	U-Wert	p-Wert	Effektstärke d
HLA-B	Zufriedenheit Partnerschaft ♀	Ja	17	7,71	1,15	-2,513	0,012*	0,75
		Nein	34	8,85	1,00			
HLA-DP	Zufriedenheit Partnerschaft ♀	Ja	17	7,96	1,72	-1,971	0,049*	0,63
		Nein	34	8,89	1,27			

Tab. 8: Bewertungen der Frauen ohne orale Kontrazeptiva, Signifikanzen der HLA-Allele B, DP (signifikante Ergebnisse hier fettgedruckt)

Erläuterungen: Hier zeigte sich bei Frauen, die keine orale Kontrazeptiva einnahmen (n=51) eine signifikant höhere Bewertung bei keinen Übereinstimmungen dieser HLA-Allele mit dem Partner als bei Frauen mit Übereinstimmungen in diesen Allelen

Es zeigt sich, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva keinen Einfluss auf die Bewertung der Frauen im Bezug auf die HLA-Klasse I hat. Es erwies sich, dass trotz der Einnahme von oralen Kontrazeptiva die Bewertungen der Frauen der Tendenz folgten, Männer mit ähnlichen HLA-Allelen der Klasse I schlechter zu bewerten und Partner mit anderen HLA-Allelen zu bevorzugen. Hier konnte keine signifikante Interaktion festgestellt werden. Es zeigte sich bei beiden Gruppen der signifikante Haupteffekt, dass die Bewertungen der Frauen bei Partnern mit diskrepanten HLA-Allelen besser waren, als bei Partnern die gleiche HLA-Allele besaßen.

Anders verhielt sich das HLA-DP. Hier waren Bewertungen der Frauen, die orale Kontrazeptiva nahmen und mit ihrem Partner im HLA-DP übereinstimmten, durchschnittlich besser.

4.2.2 HLA-Übereinstimmung sagt Kinderwunsch voraus

A) Kinderwunsch der Frauen in Abhängigkeit der 6 HLA-Übereinstimmungen und der Gesamtübereinstimmung

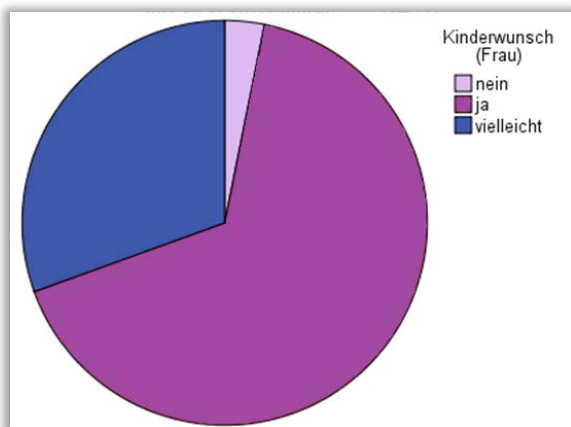
Die Frauen wurden hinsichtlich ihres Kinderwunsches befragt und dies in Abhängigkeit der HLA-Übereinstimmungen mit ihrem Partner betrachtet. Es zeigte sich, dass Frauen, die mit ihrem Partner nicht in HLA-A ($p=.036$), HLA-B ($p=.046$) bzw. HLA-C ($p=.009$) übereinstimmten, signifikant häufiger einen Kinderwunsch angaben als Frauen mit Übereinstimmungen. Auch die Gesamtsumme der HLA-Übereinstimmungen zeigte einen Trend, dass Frauen, die insgesamt eine oder keine Allel-Übereinstimmung aufwiesen, die Frage nach dem Kinderwunsch deutlich öfter mit Ja beantworteten.

Bei den HLA-Allelen der Klasse II (HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP) stellte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Kinderwunsches bei Frauen mit und ohne HLA-Übereinstimmungen mit ihren Partnern heraus (siehe Tabelle 9).

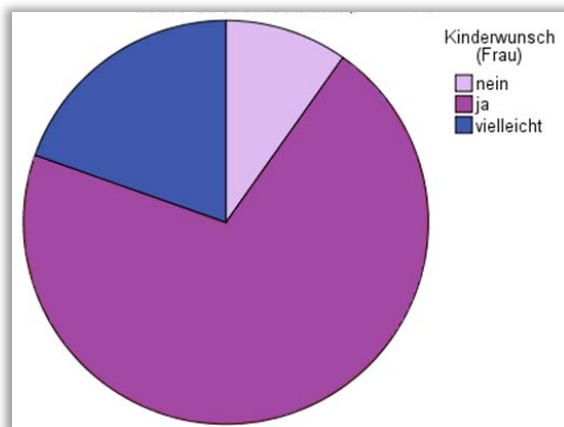
HLA-Allel	Übereinstimmungen	Kinderwunsch ♀			Chi ²	p-Wert
		Anzahl nein	Anzahl ja	Anzahl vielleicht		
HLA-A	Nein	15	108	30	6,659	0,036*
	Ja	3	63	29		
HLA-B	Nein	14	142	40	6,170	0,046*
	Ja	4	29	19		
HLA-C	Nein	11	124	30	9,505	0,009**
	Ja	7	47	29		
HLA-DR	Nein	14	130	45	0,028	0,986
	Ja	4	41	14		
HLA-DQ	Nein	13	111	44	2,053	0,358
	Ja	5	60	15		
HLA-DP	Nein	6	86	31	2,142	0,343
	Ja	12	85	28		
Gesamt HLA	Kein/Ein Allel	6	72	15	5,352	0,069
	Mehr als eins	12	99	44		

Tab. 9: Kinderwunsch der Frauen ($n=248$) in Abhängigkeit der 6 HLA-Allel-Übereinstimmungen und der Gesamtübereinstimmung (signifikante Ergebnisse hier fettgedruckt)

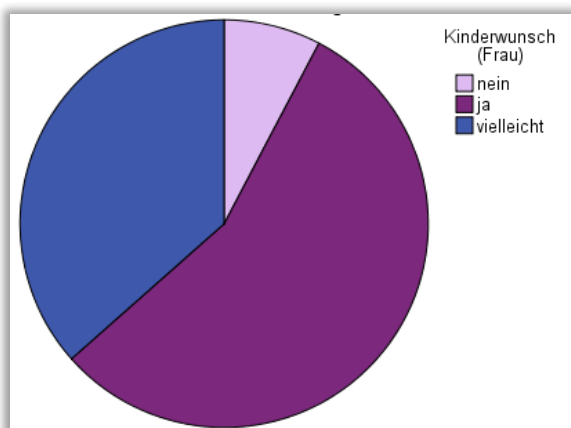
Erläuterung: Rote Markierung steht für von der festgestellten Tendenz abweichende Werte, hier gaben Frauen, die mit ihren Partnern insgesamt mehrere HLA-Übereinstimmungen aufwiesen seltener einen Kinderwunsch an, als Paare mit einer oder keiner HLA-Übereinstimmung



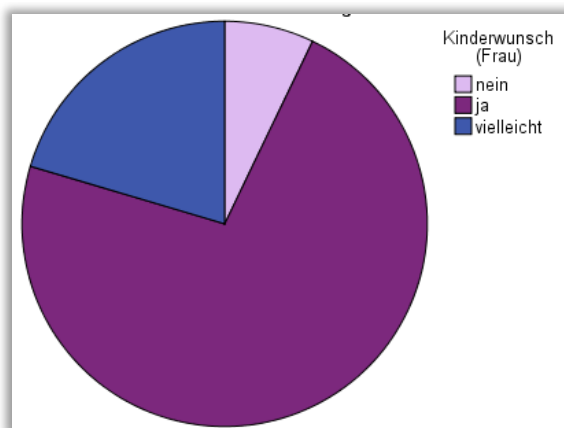
Grafik 1: Kinderwunsch der Frauen mit Übereinstimmung im HLA-A



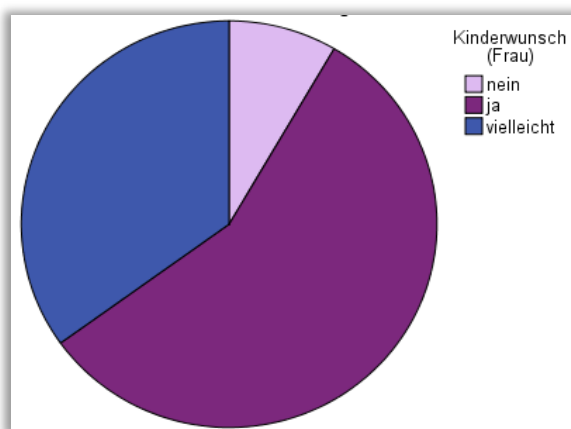
Grafik 2: Kinderwunsch der Frauen ohne Übereinstimmung im HLA-A



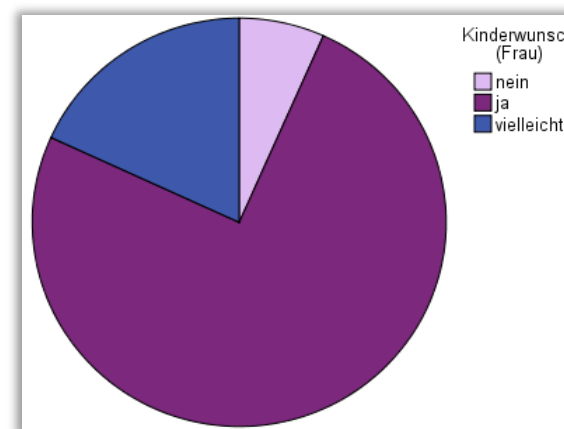
Grafik 3: Kinderwunsch der Frauen mit Übereinstimmung im HLA-B



Grafik 4: Kinderwunsch der Frauen ohne Übereinstimmung im HLA-B



Grafik 5: Kinderwunsch der Frauen mit Übereinstimmung im HLA-C



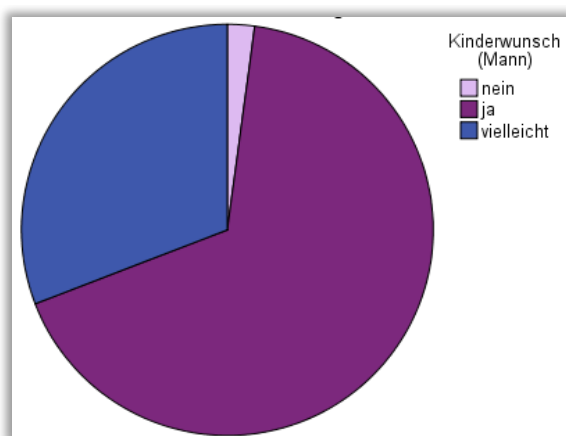
Grafik 6: Kinderwunsch der Frauen ohne Übereinstimmung im HLA-C

B) Kinderwunsch der Männer in Abhängigkeit der 6 HLA-Übereinstimmungen und der Gesamtübereinstimmung

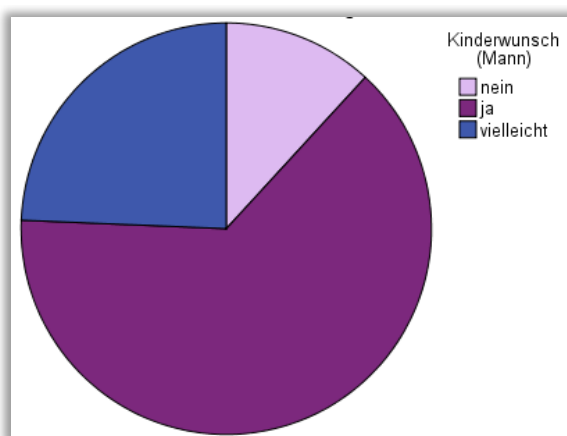
Bei der Betrachtung des Kinderwunsches der Männer im Bezug auf die HLA-Übereinstimmungen mit der Partnerin stellte sich ausschließlich bei HLA-A ($p=0,021$) ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen mit und ohne Übereinstimmungen heraus. Hier war ein Kinderwunsch häufiger bei der Gruppe ohne Übereinstimmungen mit der Partnerin zu finden als bei Männern, die im HLA-A mit ihrer Partnerin übereinstimmten (siehe Tabelle 10).

HLA-Allel	Übereinstimmungen	Kinderwunsch ♂			Chi ²	p-Wert
		Anzahl nein	Anzahl ja	Anzahl vielleicht		
HLA-A	Nein	18	97	37	7,751	0,021*
	Ja	2	63	29		
HLA-B	Nein	13	128	53	2,512	0,285
	Ja	7	32	13		
HLA-C	Nein	11	110	42	1,781	0,410
	Ja	9	50	24		
HLA-DR	Nein	16	119	52	0,689	0,709
	Ja	4	41	14		
HLA-DQ	Nein	16	104	46	2,025	0,363
	Ja	4	56	20		
HLA-DP	Nein	7	77	38	3,524	0,172
	Ja	13	83	28		
Gesamt HLA	Kein/Ein Allel	7	62	23	0,357	0,836
	Mehr als eins	13	98	43		

Tab. 10: Kinderwunsch der Männer (n=246) in Abhängigkeit der 6 HLA-Allel-Übereinstimmungen und der Gesamtübereinstimmung (signifikante Ergebnisse hier fettgedruckt)



Grafik 7: Kinderwunsch der Männer mit Übereinstimmung im HLA-A



Grafik 8: Kinderwunsch der Männer ohne Übereinstimmung im HLA-A

4.2.3 Untersuchung der Beeinflussung von HLA-Übereinstimmungen bei stabilen Partnerschaften

A) Sexual- und Beziehungsverhalten der Frauen in Abhängigkeit der 6 HLA-Übereinstimmungen und der Gesamtübereinstimmung

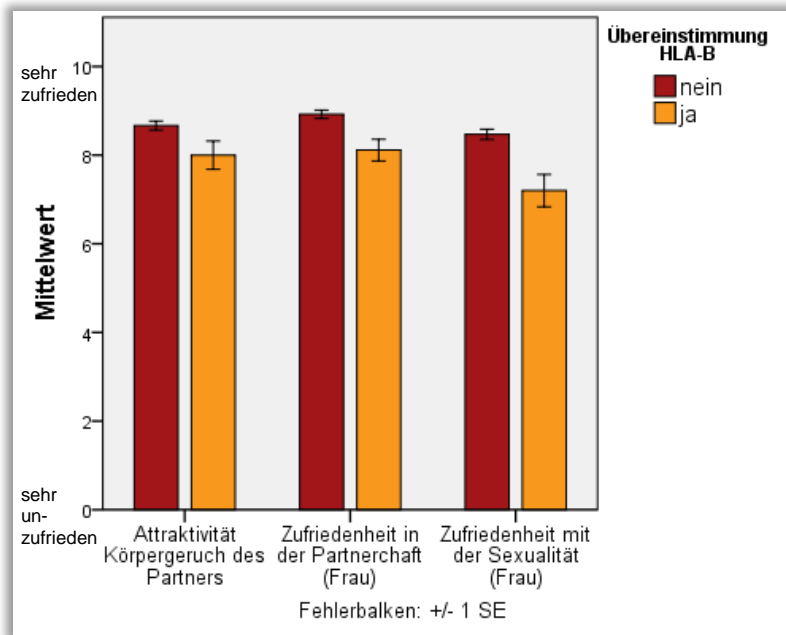
An einem weiteren Abschnitt der Studie konnten ausgewählte Paare, die sich in einer stabilen Partnerschaft befanden (Beziehungsdauer ≥ 4 Monate, ≥ 4 Übernachtungen pro Woche, <40 Jahre) außerdem teilnehmen. Diese Paare erhielten zusätzlich zum ersten einen weiteren Fragebogen, in dem sie detaillierte Fragen zum Verhalten in der Beziehung und auch zu chronischen Erkrankungen beantworteten. Die Auswertung wurde wieder in Bezug zu den HLA-Übereinstimmungen der Paare betrachtet.

Bei der Untersuchung der Bewertungen von Körpergeruch des Partners, Zufriedenheit in der Partnerschaft und mit der Sexualität zeigten sich bei den Frauen, die sich in einer stabilen Beziehung befanden, höhere Signifikanzen als bei der Betrachtung der Bewertungen der Frauen insgesamt (siehe 4.2.1 A).

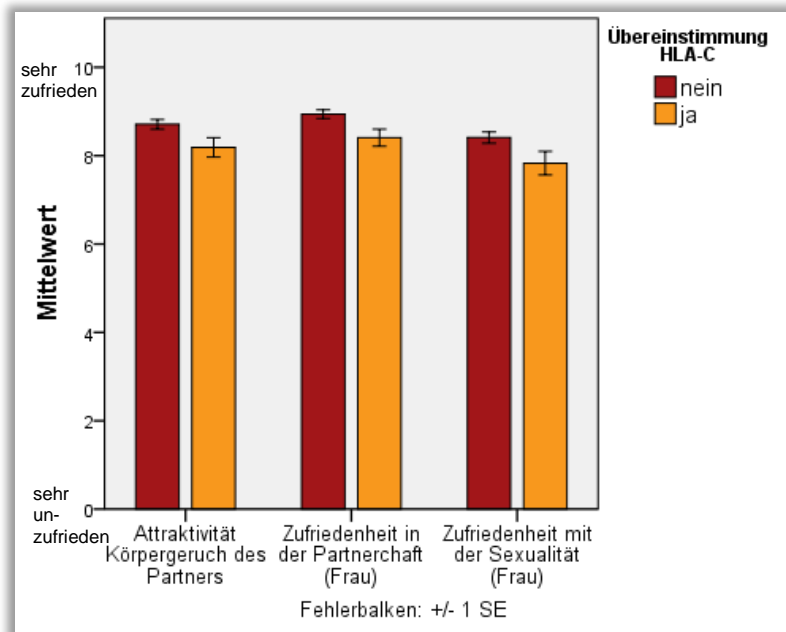
Diese Untergruppe der Probandinnen wies eine höhere Zufriedenheit in Partnerschaft ($p < .001$) und Sexualität ($p < .001$) bei Partnern mit diskrepanten HLA-B Allelen auf als dies bei Partnern mit Übereinstimmungen der Fall war. Dieser Zusammenhang zeigte sich auch bei HLA-C in der Bewertung der Zufriedenheit in der Partnerschaft ($p = .016$). Ebenfalls beim HLA-C ließ sich ein Trend im Bereich der Bewertung des Körpergeruchs in dieselbe Richtung feststellen (siehe Tabelle 10).

HLA-Allel	Bewertung	Übereinstimmungen	Anzahl	MW	SD	U-Wert	p-Wert	Effektstärke d
HLA-B	Zufriedenheit Partnerschaft ♀	Ja Nein	35 142	8,11 8,93	1,45 1,13	-3,728	0,000***	0,72
	Zufriedenheit Sexualität ♀	Ja Nein	35 142	7,20 8,47	2,17 1,39	-3,508	0,000***	0,71
HLA-C	Attraktivität Körpergeruch ♀	Ja Nein	59 118	8,19 8,70	1,68 1,17	-1,652	0,098	0,36
	Zufriedenheit Partnerschaft ♀	Ja Nein	59 118	8,41 8,95	1,49 1,05	-2,413	0,016*	0,43

Tab. 11: Signifikanzen und Trends bei der Bewertung von Frauen in stabilen Partnerschaften (n=177) (signifikante Ergebnisse hier fettgedruckt)



Grafik 9: Bewertungen der Frauen in einer stabilen Partnerschaft in Abhängigkeit der HLA-B Übereinstimmung



Grafik 10: Bewertungen der Frauen in einer stabilen Partnerschaft in Abhängigkeit der HLA-C Übereinstimmung

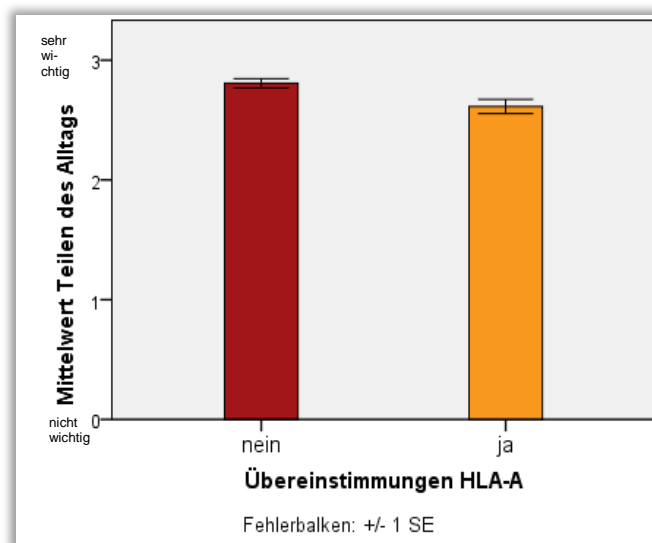
Zusätzlich wurde bei den Paaren die sich in einer stabilen Beziehung befanden ein zusätzlicher detaillierter Fragebogen zu den Beziehungen ausgewertet.

Bei der statistischen Betrachtung ergab sich bei Übereinstimmungen der Paare in den Allelen HLA-C, HLA-DR und der Gesamtübereinstimmungen kein Einfluss auf die Bewertungen der Frauen.

HLA-Allel	Bewertung	Übereinstimmungen	Anzahl	MW	SD	U-Wert	p-Wert	Effektstärke d
HLA-A	Teilen des Alltags (0-3) ♀	Ja	75	2,61	0,52	-2,725	0,006**	0,43
		Nein	104	2,81	0,40			
	Wunsch nach Sexualität (0-4) ♀	Ja	75	3,01	0,56	-2,149	0,032*	0,30
		Nein	104	2,84	0,56			
HLA-B	Sexuelles Verlangen (0-3) ♀	Ja	37	1,73	0,51	-1,669	0,095	0,30
		Nein	142	1,89	0,53			
	Erfülltes Verlangen durch den Partner (0-3) ♀	Ja	37	2,11	0,69	-2,029	0,042*	0,38
		Nein	142	2,36	0,61			
HLA-DQ	Sprechen über Gefühle (0-3) ♀	Ja Nein	55 124	2,62 2,75	0,49 0,52	-2,145	0,032*	0,25
HLA-DP	Subjektive Häufigkeit Sex. (0-3) ♀	Ja Nein	91 88	1,81 1,94	0,52 0,51	-1,677	0,094	0,25

Tab. 12: Signifikanzen und Tendenzen des detaillierten Verhaltens und der Empfindungen der Frauen (n=179) in der Beziehung in Abhängigkeit mit und ohne HLA Übereinstimmungen (signifikante Ergebnisse hier fettgedruckt)

Erläuterung: Die Bewertungen wurden bei Wichtigkeiten mit 0 (nicht wichtig) bis 3 (sehr wichtig) bewertet. Bei Häufigkeiten konnte mit 0 (nie) bis 3 (immer) eingestuft werden. Fragen nach der Häufigkeit des tatsächlichen sexuellen Kontakts und dem Wunsch nach Sexualität hatten konkrete Häufigkeitsangaben von 0 (nie) bis 4 (>1x/Tag). Rote Markierung steht für von der festgestellten Tendenz abweichende Werte, hier haben Frauen die mit ihren Partnern im HLA-A übereinstimmen häufiger den Wunsch nach Sexualität, als Paare ohne HLA-A Übereinstimmung



Grafik 11: Bewertung der Frauen, wie wichtig es ihnen ist den Alltag mit dem Partner zu teilen in Abhängigkeit der HLA-A Übereinstimmung

Es zeigte sich bei den HLA-Allelen HLA-A bei der Frage nach der Wichtigkeit über den Alltag zu reden, dass Frauen die mit ihrem Partner in diesem Allel diskrepant waren, diesen Aspekt in der Beziehung als wichtiger erachteten als Frauen die mit ihrem Partner übereinstimmten ($p=.006$).

Auch bei HLA-B wurde bei Übereinstimmungen im Allel angegeben, dass das sexuelle Verlangen seltener erfüllt werde als bei den Frauen ohne Übereinstimmungen ($p=.042$).

Beim HLA-DQ wurde eine gleiche Tendenz für die Frage nach der Wichtigkeit, über Gefühle mit dem Partner zu sprechen festgestellt ($p=.032$).

Ein Trend zeigte sich bei HLA-B bei der Frage nach der subjektiven Einschätzung der Häufigkeit des sexuellen Kontaktes in der Beziehung. Die Gruppe der Frauen ohne Übereinstimmungen gab auch hier durchschnittlich höhere Werte an als die Gruppe, die bei diesen Allelen mit ihrem Partner übereinstimmten.

Hingegen ergab die Auswertung der Frage nach der Häufigkeit des Wunsches nach sexuellem Kontakt in Abhängigkeit des HLA-A ein signifikantes Ergebnis, welches eine andere Richtung aufweist. Es stellte sich heraus, dass Frauen mit Konkordanz in diesem Allel mit dem Partner häufiger den Wunsch nach sexuellem Kontakt beschrieben als Frauen ohne Konkordanz ($p=.032$) (siehe Tabelle 12).

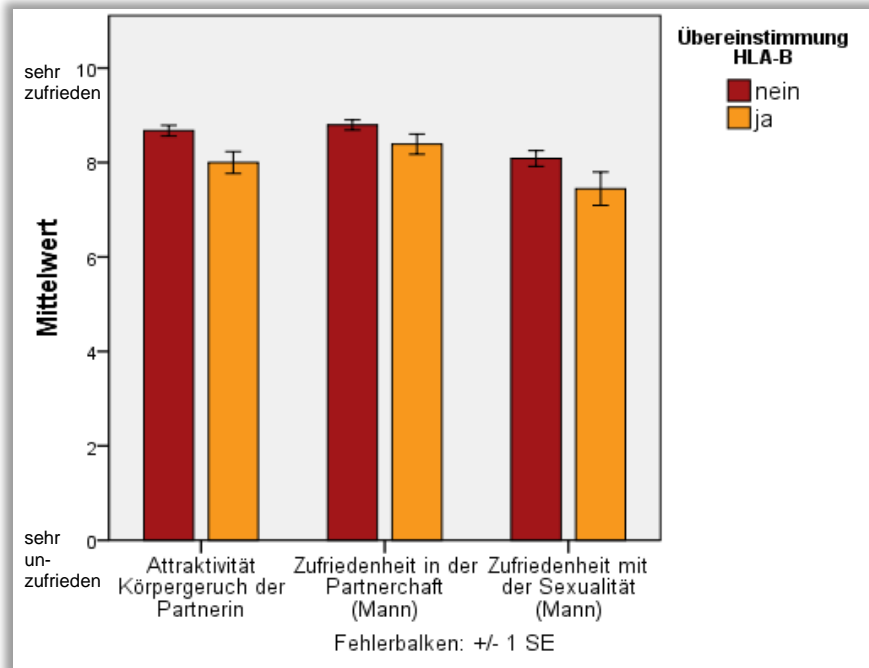
B) Sexual- und Beziehungsverhalten der Männer in Abhängigkeit der 6 HLA-Übereinstimmungen und der Gesamtübereinstimmung

Die Betrachtung der Bewertungen der Männer, die in einer stabilen Partnerschaft leben, ergab ebenfalls wie auch die Gesamtheit der Männer signifikante Werte bei den Allelen HLA-B und HLA-C. Es zeigte sich, dass die Subgruppe der Männer in einer stabilen Partnerschaft ($n=177$) bei HLA-B Übereinstimmungen mit der Partnerin den Körpergeruch ($p=.005$) und die Partnerschaft ($p=.023$) deutlich schlechter bewerteten als Männer die keine Übereinstimmungen im HLA-B mit ihrer Partnerin aufwiesen. Die selbe Bewertungstendenz präsentierte sich in der Untersuchung der Bewertungen in Abhängigkeit der HLA-C Übereinstimmungen. Hier fand sich ein Trend, welcher zeigte, dass Männer bei Übereinstimmung in diesem Allel den Körpergeruch und die Partnerschaft schlechter bewerteten als Männer ohne Übereinstimmungen (siehe Tabelle 13).

HLA-Allel	Bewertung	Übereinstimmungen	Anzahl	MW	SD	U-Wert	p-Wert	Effektstärke d
HLA-B	Attraktivität Körpergeruch ♂	Ja	36	8,00	1,94	-2,808	0,005**	0,41
		Nein	141	8,67	1,36			
	Zufriedenheit Partnerschaft ♂	Ja	36	8,39	1,29	-2,275	0,023*	0,31
		Nein	141	8,79	1,28			
	Zufriedenheit Sexualität ♂	Ja	36	7,44	2,12	-1,896	0,058	0,32
		Nein	141	8,09	1,97			

HLA-C	Attraktivität Körpergeruch ♂	Ja	59	8,36	1,27	-1,745	0,081	0,20
		Nein	118	8,63	1,44			
	Zufriedenheit Partnerschaft ♂	Ja	59	8,53	1,31	-1,804	0,071	0,21
		Nein	118	8,81	1,28			

Tab. 13: Signifikanzen und Trends bei der Bewertung von Männern in einer stabilen Partnerschaft (n=177) (signifikante Ergebnisse hier fettgedruckt)



Grafik 12: Bewertungen der Männer in einer stabilen Partnerschaft in Abhängigkeit der HLA-B Übereinstimmung

Die Auswertung des zusätzlichen Fragebogens der Männer ergab in Abhängigkeit der einzelnen Allele die Tendenz dazu, dass auch hier Männer, die in bestimmten HLA-Allelen (HLA-B ($p=.031$; $p=.023$), HLA-C und HLA-DP ($p=.042$)) mit ihren Partnerinnen nicht übereinstimmten, Fragen nach der Sexualität besser bewerteten bzw. den Geschlechtsverkehr als wichtiger ansahen als bei Partnerinnen mit Übereinstimmungen in diesen Allen (siehe Tabelle 14).

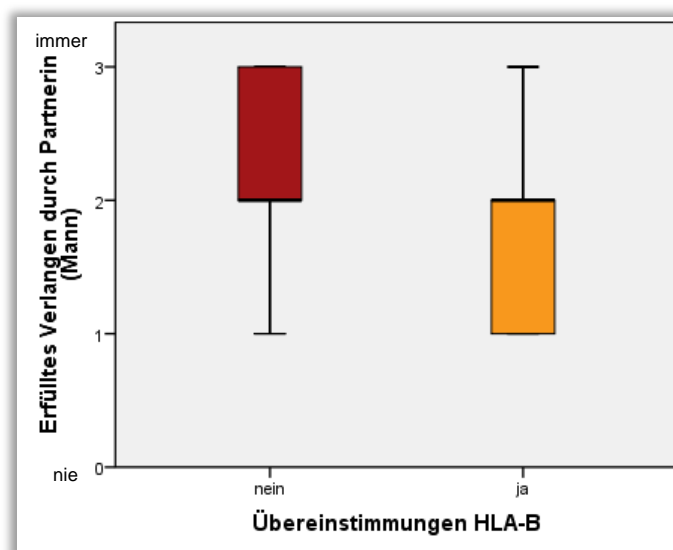
In den Allelen HLA-DR, HLA-DQ und der Gesamtsumme der Übereinstimmungen ließ sich jedoch keine Richtung der Bewertungen feststellen.

Bei Übereinstimmungen im HLA-A wurde ein Trend hin zu durchschnittlich besseren Bewertungen bei der Frage, wie oft das sexuelle Verlangen durch die Partnerin erfüllt werde festgestellt. Hier gaben Männer, die im HLA-A Allel mit ihrer Partnerin übereinstimmten an, dass ihr Verlangen häufiger durch die Partnerin erfüllt werde, als dies bei Männern, deren Partnerin diskrepante HLA-A Allele hatte, der Fall war.

HLA-Allel	Bewertung	Übereinstimmungen	Anzahl	MW	SD	U-Wert	p-Wert	Effektstärke d
HLA-A	Erfülltes Verlangen durch die Partnerin (0-3) ♂	Ja Nein	75 103	2,19 2,02	0,65 0,66	-1,677	0,093	0,26
HLA-B	Subjektive Häufigkeit Sex. (0-3) ♂	Ja nein	37 141	1,68 1,90	0,63 0,56	-2,163	0,031*	0,37
	Erfülltes Verlangen durch die Partnerin (0-3) ♂	Ja Nein	37 141	1,86 2,15	0,71 0,63	-2,276	0,023*	0,43
	Wichtigkeit Sexualität (0-3) ♂	Ja Nein	37 141	2,35 2,52	0,59 0,59	-1,728	0,084	0,29
HLA-C	Erfülltes Verlangen durch die Partnerin (0-3) ♂	Ja Nein	60 118	1,97 2,15	0,69 0,64	-1,745	0,081	0,27
HLA-DP	Wichtigkeit Sexualität (0-3) ♂	Ja Nein	81 87	2,41 2,57	0,60 0,58	-2,032	0,042*	0,27
	Wunsch nach Sexualität (0-4) ♂	Ja Nein	91 87	2,95 3,11	0,62 0,56	-1,816	0,067	0,27

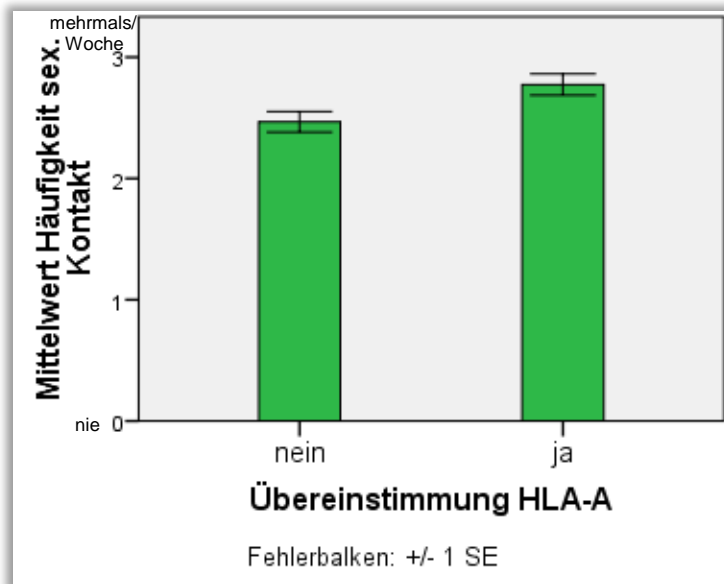
Tab. 14: Signifikanzen und Tendenzen des detaillierten Verhaltens und der Empfindungen der Männer (n=178) in der Beziehung in Abhängigkeit mit und ohne HLA Übereinstimmungen (signifikante Ergebnisse hier fettgedruckt)

Erläuterung: Die Bewertungen wurden bei Wichtigkeiten mit 0 (nicht wichtig) bis 3 (sehr wichtig) bewertet. Bei Häufigkeiten konnte mit 0 (nie) bis 3 (immer) eingestuft werden. Fragen nach der Häufigkeit des tatsächlichen sexuellen Kontakts und dem Wunsch nach Sexualität hatten konkrete Häufigkeitsangaben von 0 (nie) bis 4 (>1x/Tag). Rote Markierung steht für von der festgestellten Tendenz abweichende Werte, hier wird das Verlangen von Männern, die mit ihrer Partnerin im HLA-A übereinstimmen, häufiger von der Partnerin erfüllt als dies bei Paaren ohne HLA-Übereinstimmung der Fall ist



Grafik 13: Beurteilung von Männern, wie oft das sexuelle Verlangen durch die Partnerin erfüllt wird in Abhängigkeit der HLA-B Übereinstimmung

Die Frage wie häufig es tatsächlich zum sexuellen Kontakt in der Beziehung kommt, ergab signifikante Werte für HLA-A. Bei Paaren, die im HLA-Allel A übereinstimmten wurde eine häufigere sexuelle Aktivität festgestellt als bei Paaren, die hier nicht übereinstimmten ($U[75/104]=-2,507$, $p=.012$, $d=.21$).



Grafik 14: Häufigkeit des sexuellen Kontaktes (0=nie; 1=1x/Monat; 2=1x/Woche; 3=mehrmals/Woche; 4=1x/Tag) in Abhängigkeit der HLA-A Übereinstimmung

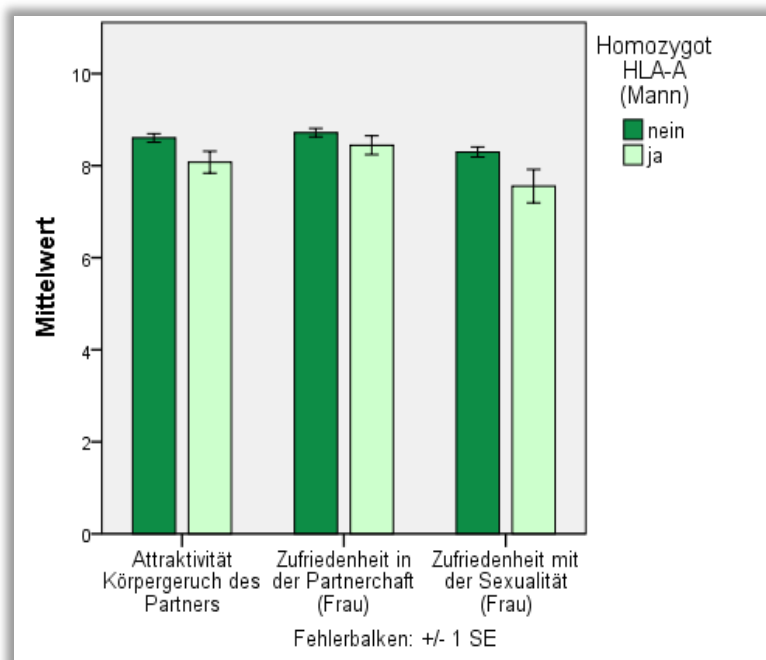
4.2.4 Unterschiede in der Attraktivität von Homozygoten bzw. Heterozygoten

A) Bewertungen der Frauen für homo vs. heterozygote Männer für jedes der 6 Allele

Bei der Betrachtung von Unterschieden in den Bewertungen von homozygoten und heterozygoten HLA-Trägern zeigte sich bei den Frauen ausschließlich im HLA-A ein signifikanter Unterschied. Frauen, deren Partner homozygot im HLA-A waren, bewerteten ihre Partnerschaft, die Sexualität ($p=.026$) und die Attraktivität des Körpergeruchs des Partners ($p=.013$) durchschnittlich schlechter als Frauen deren Partner heterozygot auf diesem Allel waren (siehe Tabelle 15).

HLA-Allel	Bewertung	Homozygote Partner	Anzahl	MW	SD	U-Wert	p-Wert	Effektstärke d
HLA-A	Attraktivität Körpergeruch ♀	Ja	27	8,07	1,24	-2,472	0,013*	0,40
		Nein	216	8,60	1,37			
	Zufriedenheit Partnerschaft ♀	Ja	27	8,44	1,05	-1,754	0,079	0,24
		Nein	216	8,72	1,33			
	Zufriedenheit Sexualität ♀	Ja	27	7,65	1,89	-2,219	0,026*	0,37
		Nein	216	8,30	1,62			

Tab. 15: Bewertungen der weiblichen Probanden von Körpergeruch, Zufriedenheit in der Partnerschaft und mit der Sexualität in Abhängigkeit von der Homozygotität des Mannes (signifikante Ergebnisse hier fettgedruckt)



Grafik 15: Bewertungen der Frauen von homozygoten bzw. heterozygoten Partnern

B) Bewertungen der Männer für homo vs. heterozygote Frauen für jedes der 6 Allele

Bei den Männern ließ sich bei der Einschätzung des Körpergeruchs der Partnerin ein Trend bei homozygoten Partnerinnen im HLA-DP feststellen. Probanden bewerteten den Körpergeruch ihrer Partnerinnen schlechter, wenn diese HLA-DP homozygot waren (siehe Tabelle 16).

Waren die Partnerinnen im HLA-DQ homozygot, bewerteten die Männer die Sexualität durchschnittlich besser als Männer, die in einer Partnerschaft mit einer HLA-DQ heterozygoten Frauen waren ($p=.022$).

HLA-Allel	Bewertung	Homozygote Partnerin	Anzahl	MW	SD	U-Wert	p-Wert	Effektstärke d
HLA-DQ	Zufriedenheit Partnerschaft ♂	Ja	36	9,06	1,34	-2,298	0,022*	0,39
		Nein	214	8,53	1,38			
HLA-DP	Attraktivität Körpergeruch ♂	Ja	27	8,36	1,17	-1,812	0,070	0,20
		Nein	216	8,59	1,44			

Tab. 16: Bewertungen der männlichen Probanden von Körpergeruch, Zufriedenheit in der Partnerschaft und mit der Sexualität in Abhängigkeit von der Homozygotität der Frau (signifikante Ergebnisse hier fettgedruckt)

Erläuterung: Rote Markierung steht für von der festgestellten Tendenz abweichende Werte, hier bevorzugten Männer HLA-DQ homozygote Partnerinnen

4.2.5 Haben homozygote Menschen überdurchschnittlich häufiger Autoimmunerkrankungen und Allergien?

Bei der Frage nach Allergien, Asthma und Neurodermitis ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick darauf, ob die Probanden heterozygot oder homozygot auf den untersuchten Allelen waren.

Auch bei chronischen Erkrankungen wie Bluthochdruck, Arteriosklerose oder rheumatischen Erkrankungen zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede im Bezug auf homozygote HLA-Träger.

5. Diskussion

5.1 Einfluss von HLA-Übereinstimmungen auf verschiedene Beziehungsaspekte

Im Einklang mit der Hypothese zeigte sich, dass die HLA-Übereinstimmung von Paaren einen signifikanten Einfluss auf die Bewertungen der Partnerschaft und der Sexualität ausübt. Partner mit diskrepanten HLA-Allelen werden in der Regel bevorzugt. Dieser Effekt wurde besonders deutlich bei den HLA-Allelen der Klasse I und soll im Folgenden diskutiert werden.

Der Einfluss von HLA-Molekülen auf die Partnerwahl ist schon seit längerem Bestandteil der Forschung. Es erweist sich als evolutionärer Vorteil für ein Individuum, eine hohe Polymorphie an HLA-Allelen zu besitzen. So kann der Körper gegen viele unterschiedliche Erreger eine spezifische Immunantwort aktivieren. Die These, dass eine Partnerwahl bei Mäusen von den MHC-Genen beeinflusst wird, gründet auf verschiedene Untersuchungen (Yamazaki et al., 1976; Hamilton und Zuk, 1982). Auch beim Menschen wurde ein Zusammenhang zwischen dem HLA-Genotyp und der Partnerwahl festgestellt (Wedekind et al., 1995; Milinski und Wedekind, 2001).

Zum einen kann durch die Wahl eines Partners mit möglichst anderen HLA-Allelen als den eigenen ein maximal breites Spektrum an HLA-Allelen an die Nachkommen vererbt werden. Dadurch können diese effektiv gegen fremde Antigene agieren (Penn und Potts, 1999). Eine weitere Erklärung für das Verhalten bei der Partnersuche ist der Schutz vor Inzucht. Dadurch, dass konkordante HLA-Allelträger als unattraktiver empfunden werden, wirkt dies auf natürlichem Weg der Zeugung von Nachkommen mit Blutsverwandten entgegen. So wird das Risiko des Auftretens von rezessiven Erkrankungen geschmälert.

Dass der Mensch in der Lage ist durch das olfaktorische System HLA-Allele zu identifizieren und zwischen eigen und fremd zu unterscheiden, konnte von Milinski und Mitarbeiter in einer aktuellen Studie gezeigt werden (Milinski et al., 2013). Hierfür wurde die Gehirnaktivität mit Hilfe einer MRT Aufnahme bei der Darbietung von HLA-Molekülen beobachtet. Bei den Probanden ließen sich unterschiedliche Hirnaktivitäten bei der Wahrnehmung eigener bzw. fremder HLA-Moleküle feststellen.

Bereits 1995 zeigten Arbeiten von Wedekind und Mitarbeitern, dass im Rahmen einer Riechstudie der Geruch von HLA diskrepanten Partnern als attraktiver bewertet wurde. Hierfür wurden getragene T-Shirts von 121 Probanden verwendet (Wedekind et al., 1995; Wedekind und Furi 1997).

Bei weiterführenden Untersuchungen von Paaren stellte Thronhill 2003 fest, dass Männer die Gerüche von Partnerinnen mit anderen HLA-Allelen bevorzugten. Bei Frauen konnte kein Zusammenhang zwischen den Bewertungen der Körpergerüche und den HLA-Übereinstimmungen festgestellt werden. Die Versuchsreihe zeigte lediglich, dass Frauen die

Gerüche von Männern, welche heterozygote HLA-Allelträger waren, besser bewerteten als die der homozygoten Männer. Auch bei dieser Studie bekamen die Probanden T-Shirts zur Beurteilung vorgelegt, die zuvor zwei Nächte lang vom anderen Geschlecht getragen worden waren (Thronhill et al., 2003). Im Unterschied zu den beschriebenen Studien, in denen der Geruch von T-Shirts bewertet wurde, gewannen wir unsere Daten durch subjektive Bewertungsskalen.

Vergleichbare Methoden zur Ermittlung der Partnerschaftssituation anhand von Fragebögen wurden von Garver-Apgar angewendet. Die Ergebnisse gingen hier in die gleiche Richtung wie die unseren. Das Forschungsteam von Garver-Apgar erkannte bei 48 Paaren eine negative Korrelation zwischen der Zufriedenheit von Frauen mit der Sexualität und der HLA-Übereinstimmung mit dem Partner. Zudem waren diese Frauen stärker für ein sexuelles Verhältnis mit anderen Männern prädestiniert, wobei dieses Verhalten in der spät follikularen Phase des Zyklus verstärkt auftrat. Ebenfalls ergab sich bei dieser Studie eine negative Korrelation zwischen der Zufriedenheit mit der Partnerschaft und der Konkordanz der HLA-Allele der Paare (Garver-Apgar et al., 2006).

In unseren Resultaten zeigten sich beide Geschlechter signifikant zufriedener mit dem Körpergeruch, der Sexualität und mit der Partnerschaft, wenn die Paare keine Konkordanz im HLA-B und HLA-C aufwiesen (siehe 4.2.1). Stimmt diese HLA-Allele der Paare überein, waren die Bewertungen deutlich schlechter. Unterstützt wird dieses Ergebnis durch eine Studie von Ekblom (Ekblom et al., 2004). Er fand heraus, dass die HLA-Klasse I B von entscheidender Bedeutung für die parasitäre Resistenz bei Vögeln ist, nachdem bereits Thronhill et al. das Ergebnis präsentierte, dass für die Attraktivitätsbeurteilung von Körpergerüchen vorrangig die Allele der Klasse Typ B beim Menschen ausschlaggebend seien. Weiter stellte die Forschungsgruppe um Thronhill einen geringen Einfluss der HLA Allele A und DR fest (Thronhill et al. 2003).

In einem zweiten Teil der Studie legten wir den Fokus auf Paare, die sich in einer stabilen Beziehung befinden (Beziehungsdauer ≥ 4 Monate, ≥ 4 Übernachtungen pro Woche, < 40 Jahre). Hier zeigten sich die Paare ebenfalls zufriedener bei Diskrepanzen in den Allelen B und C (siehe 4.2.3). Wir konnten feststellen, dass bei stabilen Beziehungen der Effekt, Partner mit diskrepanten HLA-Allelen zu bevorzugen deutlich ausgeprägter war als bei der Auswertung der Paare insgesamt. Als Erklärung hierfür kann das junge Alter unserer Probanden und die damit verbundene oftmals kurze Partnerschaftsdauer gesehen werden. Durchschnittlich betrug die Dauer der Beziehung 3 Monate. Die definierte Subgruppe von Paaren in stabilen Beziehungen beantworteten zusätzlich detaillierte Fragen zum Sexual- und Beziehungsverhalten.

Bei den Frauen dieser Gruppe stellten sich signifikante Unterschiede bei der Bedeutsamkeit, den Alltag mit dem Partner zu teilen, dem Sprechen über Gefühle und dem erfüllten sexuellen Verlangen in Abhängigkeit der HLA-Konkordanz mit dem Partner im HLA-A, B und DQ heraus. Besaßen die Paare in den Allelen keine Übereinstimmung, bewerteten die Frauen diese Beziehungsaspekte als bedeutsamer als bei Paaren mit Übereinstimmungen. Ebenso ließ sich bei den Männern die Tendenz feststellen, dass diejenigen Probanden der Sexualität mehr Bedeutung zuweisen, die keine HLA-Überstimmungen im HLA-B und HLA-DP mit der Partnerin aufwiesen.

Es zeigte sich also, dass auch spezielle Verhaltensaspekte in der Beziehung von den HLA-Übereinstimmungen in gleicher Weise beeinflusst wird wie die Bewertungen von Körpergeruch, Sexualität und Partnerschaft. Bevorzugt werden Partner, die diskrepante HLA-Allele besitzen. Bei den Männern lag der stärkste Einfluss bei Fragen über das Sexualverhalten, wohingegen sich bei Frauen Gefühle und Alltagsverhalten deutlich von den HLA-Allelen beeinflusst zeigten. Interessanterweise stellte sich heraus, dass Paare mit Überstimmungen im HLA-A angaben, deutlich öfter Geschlechtsverkehr zu haben als Paare ohne Übereinstimmungen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Partner, die diskrepant in HLA-Allelen sind, besser bewertet werden. Besonders stark scheint der Einfluss von HLA-B zu sein. Hier fand sich mit $d=0,7$ eine mittlere Effektstärke. Es war die höchste Effektstärke, die sich bei der Betrachtung der HLA-Allele in Bezug auf die Beziehung bei der statistischen Auswertung ergab. Das HLA-B wirkt sich als biologische Kompetenz auf Partnerschaft und Sexualität aus, begründet durch seine bedeutende Rolle in der Immunabwehr (Ekblom et al., 2004). Hierfür untersuchte eine Arbeitsgruppe unter Ekblom das Paarungsverhalten von Doppelschnepfen und fand eine höhere Reproduktionsrate bei den Männchen, die bestimmte HLA-B Allele besaßen. Sie vermuteten daraufhin, dass das HLA-B die zentrale Rolle in der Resistenz gegen Parasiten spielt und somit das entscheidende HLA-Allel in der Partnerwahl darstellt.

Das HLA-A zeigte sich teilweise gegenläufig. Bei der Frage nach dem Wunsch nach Sexualität kristallisierte sich diese Tendenz, die gegenläufig zu den sonstigen Ergebnissen war, heraus. Hier gaben Frauen mit Konkordanz im HLA-A häufiger den Wunsch nach Sexualität an als Frauen mit diskrepanten Allelen. Außerdem war die Effektstärke des Einflusses von HLA-A auf die Bewertungen sehr gering ($d=0,2$).

Die unterschiedlichen Einflüsse von HLA-A und HLA-B auf die Partnerschaft können durch das Vererbungsmuster der HLA-Allele erklärt werden. Der Mensch besitzt einen diploiden Chromosomensatz. Das Chromosom 6 und somit auch jedes HLA-Allel ist in doppelter

Ausführung vorhanden, wobei eines der beiden Chromosomen vom Vater, das andere von der Mutter stammt. Beide Elternteile vererben jeweils ein Chromosom 6 an die Nachkommen. Die HLA-Moleküle, die auf diesem Gen codiert liegen, werden als Komplex vererbt. Die Mutter kann somit zwei unterschiedliche HLA-Genkomplexvarianten vererben. Es finden nur selten Rekombinationen der HLA-Gene statt. Wenn nun das HLA-B eine hohe Bedeutung in der Immunabwehr besitzt, ist es wahrscheinlich, dass bei der Partnerwahl das HLA-B als entscheidendes Allel angesehen wird. HLA-B steht im Vordergrund und andere HLA-Allele, die weniger Bedeutung im Immunsystem haben, fallen als Auswahlkriterium für die Partnerwahl nicht sonderlich ins Gewicht. Möglicherweise trifft dies für das HLA-A zu. Weiter kann die gegenläufige Tendenz des HLA-A durch eine geringe Variabilität in unserer Versuchsgruppe bedingt sein. Dadurch könnten Paare häufiger in diesem Allel übereinstimmen. 38% der Paare hatten gleiche HLA-A Allele, wohingegen nur 21% Übereinstimmungen im HLA-B aufwiesen.

Für die HLA-Allele der Klasse II konnte in unserer Studie kein Einfluss auf die beschriebenen Parameter Körpergeruch, Zufriedenheit mit der Sexualität, und Zufriedenheit in der Partnerschaft nachgewiesen werden.

5.2 Einfluss der Bewertungen durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva bei Frauen

Bei der Betrachtung der Übereinstimmungen der HLA-Klasse I von Frauen unter der Einnahme von oralen Kontrazeptiva fand sich kein nennenswerter Unterschied in den Beurteilungen von Frauen unter natürlicher Ovulation im Vergleich zu den Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen. Bei den Bewertungen der Attraktivität des Körpergeruchs des Partners, der Sexualität und der Partnerschaft zeigten die beiden Gruppen von Frauen die gleiche Präferenz. Männer die in HLA-B und HLA-C mit den Frauen nicht übereinstimmten, wurden bevorzugt und durchschnittlich besser bewertet als Männer deren HLA-Allelen denen der Frau ähnelten. Bei der HLA-Klasse II ergaben sich bei der Aufteilung der weiblichen Probanden in zwei Untergruppen bezüglich der Einnahme von oralen Kontrazeptiva ebenfalls signifikante Werte für das HLA-Allel DP in beiden Frauengruppen. Jedoch waren Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, zufriedener mit der Partnerschaft, wenn der Partner konkordante HLA-Allele besaß. Bei den Frauen ohne die Einnahme wurden ebenfalls wieder Partner mit Konkordanz schlechter bewertet als Partner, die andere HLA-Allele als ihre Partnerin besaßen (siehe 4.2.1).

Unsere Versuchsreihe ergab, dass eine durch orale Kontrazeptiva bedingte hormonelle Veränderung keinen Einfluss auf die Bewertungen der Frauen bei Betrachtung der Klasse I zeigt. Im HLA-DP verhalten sich Frauen allerdings bei der Einnahme von oralen Kontrazeptiva entgegengesetzt zu den Frauen mit normaler Ovulation.

Diese Erkenntnis steht im Gegensatz zu den Ergebnissen einer Untersuchung von Wedekind 1995. Insgesamt 44 Männer und 49 Frauen, von denen 18 orale Kontrazeptiva einnahmen, wurden für diese Studie rekrutiert. Eine Voraussetzung für diese Frauen war, dass sie 14 Tage postmestruell waren, wodurch der Einfluss des weiblichen Zyklus minimiert werden sollte.

Hier mussten die Probanden dieser Versuchsreihe getragene T-Shirts nach Attraktivität bewerten. Wedekind zeigte erstmals in dieser Studie, dass Frauen und auch Männer den Geruch von anderen als attraktiver empfinden, wenn sie unterschiedliche HLA-Allele (A, B, DR) besitzen. Die Ergebnisse legten weiter dar, dass Frauen ohne die Einnahme von oralen Kontrazeptiva Männer mit unterschiedlichen HLA-Allelen bevorzugten, wohingegen Frauen unter der Einnahme von Kontrazeptiva Männer mit ähnlichen HLA-Allelen wählten (Wedekind et al., 1995).

Eine weitere Studie durch Roberts und Mitarbeiter zeigte ebenfalls, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva die Tendenz der Frauen, Gerüche von Männern mit diskrepanten HLA-Allelen zu bevorzugen, verringert. Frauen ohne orale Kontrazeptiva bewerteten hingegen Männer mit diskrepanten HLA-Allelen signifikant besser als Männer, deren HLA-Allele mit ihren übereinstimmten. Hierbei wurde zusätzlich untersucht, ob Frauen vor und nach der Ovulation unterschiedliche Bewertungen der Attraktivität der ihnen dargebotenen Gerüche von Männern angaben. Es zeigte sich hier, dass der Menstruationszyklus keinen eindeutigen Einfluss auf das Geruchempfinden der Probandinnen hatte (Roberts et al., 2008).

Die Theorie für die Änderung der Präferenz bei Frauen durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva ist, dass die eingenommenen Hormone eine Schwangerschaft simulieren, wodurch sich die Partnersuche verändert. Aus evolutionärer Sicht sucht sich die Frau einen Mann, der für sie als guter Vater bzw. auch Beschützer für ihre Nachkommen in Frage kommt. Durch ähnliches Erbgut werden andere Menschen als Familienangehörige und somit als Stammeszugehörige interpretiert. Ohne diese Hormone steht noch das ideale Erbmaterial des Partners für eine geeignete HLA-Kombination für die Nachkommen im Vordergrund der Partnersuche. Die genauen Umstände für dieses Phänomen sind jedoch nicht abschließend geklärt, da Progesteron und Östrogen nur einen Teil der komplexen Hormonumstellung in der Schwangerschaft darstellten.

In unserer Studie ließ sich dieses Ergebnis im Bezug auf die HLA-Klasse I nicht replizieren. Der Effekt, dass Frauen durch die Einnahme der Pille Partner mit gleichen HLA-Allelen bevorzugen zeigte sich ausschließlich im HLA-DP. Mögliche Ursache für diese Erkenntnisdifferenz könnten die unterschiedlichen Methoden sein, da sich die Verfahren der

beschriebenen Studien von Wedekind und Roberts grundlegend von unserer Untersuchung unterscheiden.

In unserer Versuchsreihe nahmen ausschließlich Paare teil und bewerteten ihren eigenen Partner subjektiv, wohingegen Wedekinds und Roberts den Probanden fremde T-Shirts zur Beurteilung gaben. Wedekind ließ die Probandinnen den Körpergeruch von Männern durch direkte Geruchsdarbietungen bewerten, wohingegen wir Fragebögen der Probandinnen auswerteten. Unsere Daten beruhen somit auf subjektiven Einschätzungen der Frauen und können daher zusätzlich von vielen persönlichen Faktoren beeinflusst sein.

Unsere Ergebnisse sind demnach theoretischer Natur, wohingegen Wedekinds und Roberts Studien experimentelle Untersuchungen darstellen.

Es zeigt sich somit, dass bei der Geruchswahrnehmung die Präferenzen der Frauen sich durch die Einnahme verändern, sie jedoch keinen relevanten Einfluss auf die Beziehung an sich hat.

Zudem wurde in unsere Studie nicht mit einbezogen, ob die Frauen den Partner unter der Einnahme kennen gelernt haben oder erst später mit der Einnahme begannen. Wir konnten damit keine Aussage über die Partnerwahl an sich treffen.

5.3 Kinderwunsch in Abhängigkeit der HLA-Übereinstimmungen

Erstmalig untersuchten wir den Kinderwunsch von Paaren und den Einfluss von HLA-Allelen. Auch hier ließ sich feststellen, dass Frauen, die nicht mit ihrem Partner im HLA-A, -B bzw. HLA-C übereinstimmten häufiger einen Kinderwunsch angaben als Frauen ohne Übereinstimmung. Bei Männern stellte sich kein signifikanter Einfluss der HLA-Allele der Partnerin auf den Kinderwunsch heraus. Der Kinderwunsch der Frau scheint somit vom Einfluss der HLA-Allele des Partners stärker mitbestimmt zu sein als der der Männer. Der Grund für den ausgeprägteren Kinderwunsch bei Paaren mit diskrepanten HLA-Allelen ist, das so für die Nachkommen ein möglichst gutes Immunsystem geschaffen werden kann. Nachkommen mit Heterozygotität zeigen eine größere Chance bei der Abwehr von fremden Pathogenen (Brown 1997).

Auch bei dem Wunsch nach Kindern scheint somit bei Frauen die Klasse I der HLA-Allele einen Einfluss zu haben (siehe 4.2.2). Eine mögliche Erklärung dafür, dass nur bei Frauen der Kinderwunsch durch die HLA-Allele des Mannes beeinflusst wird, ist, dass die Frauen bedingt durch die Schwangerschaft und Menopause eine begrenztere Fertilität aufweisen als Männer. Wir vermuten, dass Frauen unterbewusst und evolutionär bedingt dem HLA-Genotyp des Partners mehr Bedeutung zuweisen, um gesunde Nachkommen zu zeugen.

5.4 Bewertungen von Homozygoten und Heterozygoten

Bei den Bewertungen von Frauen als auch von Männern stellte sich heraus, dass die Probanden die Partnerschaft, die Sexualität und den Körpergeruch des anderen bei heterozygoten Partnern allgemein besser bewerteten als dies bei homozygoten Partnern der Fall war. Auch der Wunsch nach Kindern war bei Frauen, die einen Partner hatten, der im HLA-B bzw. HLA-C homozygot war, deutlich geringer als bei Frauen mit heterozygoten Partnern.

Wenn ein Partner unbewusst als heterozygot erkannt wird, wird dies als Zeichen der direkten Fitness interpretiert. Dieses Individuum wird als gesund und mit einer guten Immunkompetenz angesehen, da er sich spezifischer gegen Antigene wehren kann als Individuen, die als homozygote HLA-Träger eine geringere Auswahl an HLA-Molekülen besitzen. Der Heterozygot besitzt gegenüber dem Homozygot einen evolutionären Vorteil, da die HLA-Allele einer kodominanten Expression unterliegen. Heterozygoten können dadurch eine höhere Anzahl von fremden Antigenen erkennen und den T-Zellen präsentieren. Dadurch wird Heterozygotität mit einem Immunitätsvorteil gleichgestellt (McClelland et al., 2003).

Bei dem evolutionären Mechanismus, einen heterozygoten Partner durch den Geruch zu bevorzugen und ihn als Partner zu wählen, steht nicht im Vordergrund, gesunde Nachkommen zu zeugen, sondern einen immunkompetenten Partner zu besitzen, der Resistenzen gegen bestimmte Krankheiten aufweist und so besser für seine Nachkommen sorgen kann (McClelland et al., 2003).

In unserer Studie zeigte sich bei den Beurteilungen der Frauen ein signifikanter Einfluss der Präferenz von Partnern mit Heterozygotität im HLA-Allel A auf alle untersuchten Kategorien. Die Frauen bewerteten die Sexualität, die Partnerschaft und den Körpergeruch des Partners besser, wenn diese HLA-A heterozygot waren. Bei den Männern ließ sich eine Präferenz von heterozygoten Partnerinnen nur im HLA-DQ feststellen. Hier waren männliche Probanden mit ihrer Partnerschaft deutlich zufriedener, wenn die Partnerin heterozygot im HLA-DQ war.

Ebenfalls ergab sich bei einer Versuchsreihe von Thronhill bei einer Geruchsbewertung von getragenen T-Shirts ein höheres Attraktivitätsempfinden bei Frauen gegenüber Männern die im HLA-B heterozygot waren (Thronhill et al., 2003).

Bezogen auf die Heterogenität zeigte sich auch bei Untersuchungen des Paarverhaltens bei Ratten, dass die Wahl des Partners verstärkt auf Heterozygoten fällt. In Tierversuchen stellte man fest, dass MHC-Heterozygoten eine erhöhte Reproduktionsrate besaßen als Homozygoten (Brown, 1999).

Wir konnten zeigen, dass eine Heterozygotie des Partners, welche unbewusst durch den Geruch wahrgenommen wird, vorrangig von Frauen bei der Partnerwahl bevorzugt wird. Die Heterozygotie des Partners spiegelt ein kompetentes Immunsystem und direkte Fitness wieder.

5.5 Chronische und allergische Erkrankungen im Zusammenhang mit Homozygotie

Zusätzlich befragten wir die Paare nach chronischen und allergischen Erkrankungen. Es gibt einen nachgewiesenen Zusammenhang zwischen HLA-assoziierten Autoimmunerkrankungen. Beispielsweise erkranken Menschen, die das HLA-B 27 besitzen mit hoher Wahrscheinlichkeit im Laufe ihres Lebens an Morbus Bechterew (Kelly et al., 2003). Den Zusammenhang von bestimmten HLA-Typen und Erkrankungen wollten wir zusätzlich untersuchen. Weiter war unsere Hypothese, dass homozygote HLA-Träger eventuell anfälliger für rezidivierende Infekte seien als Heterozygoten. Durch die kodominante Expression steht Heterozygoten eine größere Anzahl an unterschiedlichen HLA-Molekülen zur Verfügung. Dementsprechend ist die direkte Fitness dieser Personen größer, da sie ein besseres Immunsystem besitzen als homozygote Allelträger. Der Effekt, dass heterozygote Probanden gesünder sind, konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden. Auch typische Autoimmunerkrankungen, die in bestimmten HLA-Allelencodes auftreten, wie zum Beispiel Diabetes mellitus Typ I in Assoziation mit HLA-DQ 8 (Lee et al., 2001), konnten nicht festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Probanden größtenteils junge kinderlose Paare waren. Viele der Autoimmunerkrankungen treten erst im fortgeschrittenen Alter auf. Es wäre eine weiterreichende Studie, diese Paare in einigen Jahren erneut nach Erkrankungen zu befragen. Auch die Erkrankungsrate von gemeinsamen Kindern von Paaren mit gleichen HLA-Allelen könnte interessante Ergebnisse hierzu bringen. Diese Kinder könnten möglicherweise prädestiniert für bestimmte Erkrankungen sein, da sie homozygote Allelträger sind.

5.6 Methodenkritische Betrachtung

Es zeigte sich, dass die Methodik entscheidend für die Ergebnisse der einzelnen Studien, die HLA-Übereinstimmungen der Paare und Partnerschaft untersuchen, ist. Auch wurden in den einzelnen Studien unterschiedliche Faktoren berücksichtigt. In unserer Studie wurden neben den HLA-Untersuchungen ausschließlich Empfindungen und subjektive Bewertungen der Probanden ausgewertet. Zwar betrachteten wir die Einnahme der oralen Kontrazeptiva, jedoch befragten wir nicht den genauen Zeitpunkt, wann die Probandin mit der Einnahme begonnen hatte. So konnten wir nicht feststellen, ob sich die Bewertungen der Frau durch die Einnahme der Kontrazeptiva veränderten. Auch wurde der weibliche Zyklus bzw. der Tag

der letzten Regelblutung nicht mit erfasst, welcher möglicherweise ebenfalls einen Einfluss auf das Geruchsempfinden der Frau hat (Wedekind et al., 1995).

Ein weiteres Problem stellt der Polymorphismus und die große Anzahl von Genvarianten der HLA-Allele dar. Die einzelnen Studien beziehen sich auf unterschiedliche Klassen und Subklassen der HLA-Moleküle, die zum Vergleich der Paare herangezogen wurden. Beim Vergleich der Paare konnte ein two digit level oder wie in unserem Fall ein four digit level herangezogen werden.

Auch die Wahl der Versuchspersonen spielt eine bedeutende Rolle. Durch unsere Rekrutierung von Probanden an der Universität und im Freundeskreis sind die Probanden vergleichsweise jung, und meist bestehen die Partnerschaften noch nicht lange. Im Mittel bestanden die Partnerschaften seit durchschnittlich 3 Monaten. Zu beachten ist ebenfalls, dass sich die Untersuchung der Partnerwahl aus Gründen von vielen psychosozialen Faktoren in der Gesellschaft als schwierig herausstellt. Gerade in unserer modernen Gesellschaft spielen heute oft Faktoren wie finanzielle Situation, attraktives Aussehen, gemeinsame Interessen, Werte und Einstellungen eine wichtige Rolle. Der evolutionäre Faktor, einen Partner auf Grund der genetischen Komponenten zu wählen, tritt dabei immer mehr in den Hintergrund.

Fraglich ist zudem, in wie weit die HLA-Allele noch durch den Geruchssinn wahrgenommen werden können. Laut Untersuchungen spricht man bereits von einem zunehmenden evolutionär bedingten Geruchsverlust, der überwiegend Männer betrifft (Havlicek et al., 2006). Nachgewiesen ist jedoch, dass es zu MRT Veränderungen bei der Darbietung von HLA-Allelen kommt (Milinski et al., 2013). Auf Grund dieser Studie zeigt sich, dass HLA-Allele unbewusste neurologische Veränderungen hervorrufen. Auch wenn die genauen Hintergründe, wie HLA-Moleküle des Gegenübers wahrgenommen und interpretiert werden noch nicht eindeutig geklärt sind, so zeigt sich dennoch eine deutliche Beeinflussung der HLA-Allele des Partners auf die Partnerschaft in unserer Studie.

Weiter muss bedacht werden, dass der Körpergeruch, der bei Studien wie Wedekind oder Thronhill bewertet werden sollte, von anderen Faktoren wie der Körpersymmetrie (Thronhill und Gangestad, 1999), Menstruationszyklus (Singh und Bronstad, 2001), sozialen Bedingungen (Havlicek et al., 2005) und anderen genetischen Umständen beeinflusst wird. Somit werden durch den Körpergeruch nicht nur Informationen über die HLA-Allele übermittelt. Durch die Bewertungen einer großen Bandbreite an Beziehungsaspekten versuchten wir in unserem Studiendesign dies zu eliminieren, in dem wir uns nicht ausschließlich auf den Körpergeruch konzentrierten.

5.7 Ausblick

Durch unsere Ergebnisse stellt sich nun die Frage, ob der Körpergeruch bzw. die Partnerwahl noch von weiteren genetischen Faktoren abhängig ist. Werden über den Geruch auch noch andere wichtige genetische Faktoren übermittelt, die eventuell auch eine Bedeutung bei der Partnerwahl haben?

Am bedeutendsten für die einzelnen Partnerschaftsaspekte scheint das HLA-B zu sein. Die genaue Funktion des HLA-B und dessen konkrete Bedeutung in der Immunkompetenz sind noch nicht vollständig geklärt.

Unsere Versuchsreihe war an eine Studie der DKMS angelegt. Durch die bereits vorhandenen HLA-Daten der Spenderdatei war es möglich, eine große Probandenanzahl zu untersuchen. Bei der Studie wurden Paare hinsichtlich der Anzahl ihrer HLA-Übereinstimmungen im Vergleich zu zufälligen Paaren untersucht. Interessant ist hier, ob auf Grund der Variabilität der HLA-Allele sich bei Paare und bei zwei zufälligen Probanden die gleichen Ergebnisse finden. Möglich, dass die Variabilität im HLA-B in unserer Population deutlich höher ist und es somit wahrscheinlicher ist, einen diskrepanten Partner zu finden. Die Ergebnisse der Studie der DKMS Studie waren zum Zeitpunkt der Veröffentlichung unsere Studie noch nicht vorhanden.

Im Anschluss an die Auswertung der Fragebögen werden einzelne unserer Versuchspaare in die Uniklinik eingeladen, an einem weiteren Versuch teilzunehmen. Hierbei werden diesen Paaren T-Shirts und geruchslose Waschmittel zugesandt. Die Paare sollten nun einzeln die getragenen T-Shirts nach Attraktivität beurteilen. Ihnen werden insgesamt 4 T-Shirts zur Geruchsbewertung dargeboten, von denen eines das des jeweiligen Partners ist. Untersucht werden hier HLA-Konkordanzen und Attraktivitätsbeurteilung des Körpergeruchs. Zuletzt dürfen die Probanden versuchen, das T-Shirt ihres eigenen Partners durch den Geruch zu identifizieren. Hier soll gezeigt werden, ob man Gerüche von Personen mit konkordanten oder diskrepanten HLA-Allele als attraktiver bevorzugt. Auf Grund der vorliegenden Studie, in der sich HLA-B und HLA-C als starke Einflussfaktoren zeigten, bezieht sich diese Versuchsreihe auf diese Allele.

In einer weiterführende Studie ist geplant, die Teilnehmer in zwei bis drei Jahren erneut zu kontaktieren um zu erfassen, wie viele der Partnerschaften noch Bestand haben und welche Paare in der Zwischenzeit Kinder bekommen haben. Es soll untersucht werden, ob diese Ergebnisse im Zusammenhang mit den HLA-Übereinstimmungen stehen.

6. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von Human leukozytärem Antigen (HLA) Allelen auf Beziehung und Sexualität zu untersuchen. Es wurden verschiedene Aspekte einer Partnerschaft in Abhängigkeit der Übereinstimmung der Paare in den HLA-Allele Klasse I (A,B,C) und Klasse II (DP,DR,DQ) betrachtet.

Es zeigte sich die Tendenz, dass Paare die in den HLA-Allelen Klasse I übereinstimmten, den Körpergeruch des Partners, die Sexualität und die Partnerschaft weniger gut bewerteten als Paare mit Übereinstimmungen. Als Erklärung hierfür wird der evolutionäre Vorteil für die Nachkommen gesehen. Durch die kodominante Expression der HLA-Allele werden die Nachkommen heterozygote HLA-Allelträger, wenn die Eltern unterschiedliche HLA-Allele besitzen. So ergibt sich für die Nachkommen ein breiteres Spektrum, um spezifisch gegen pathogene Antigene zu agieren.

In unserer Studie zeigte sich bei Paaren (n=248) eine höhere Zufriedenheit mit der Partnerschaft und der Sexualität, wenn sich bei den Paaren keine Übereinstimmung im HLA-B Allel fand als bei Paaren mit Übereinstimmungen. Dieser Effekt trat sowohl bei den Bewertungen der Frauen als auch bei den Männern auf. Deutlich stärker zeigte sich die Präferenz bei Paaren, die in einer festen Beziehung lebten. Bei dieser definierten Subgruppe der Paare (n=177) ließ sich diese Tendenz im HLA-B und HLA-C feststellen. Hier bewerteten die Probanden, die keine Übereinstimmung mit ihrem Partner in diesen Allelen besaßen, die Attraktivität des Körpergeruchs, die Partnerschaft und die Sexualität besser als Paare mit konkordanten HLA-Allelen.

Auch spezielles Beziehungsverhalten zeigte bei diesen Paaren, dass Partner mit anderen HLA-Allelen bevorzugt werden. Das Teilen des Alltags war für die Frauen, deren Partner diskordant im HLA-A waren wichtiger, als für Frauen mit HLA-Übereinstimmungen. Bei Männern ließ sich feststellen, dass das sexuelle Verlangen durch die Partnerin häufiger erfüllt wurde, wenn Diskrepanzen im HLA-B Allel vorlagen. Eine Abweichung ergab sich bei der Frage nach der Häufigkeit der sexuellen Kontakte. Paare, die im HLA-A Allel übereinstimmten, hatten signifikant häufiger Geschlechtsverkehr, als Paare die keine Übereinstimmungen auswiesen.

Bei der Frage nach dem Kinderwunsch ließ sich feststellen, dass auch hier Paare ohne Übereinstimmung in den Allelen der Klasse I häufiger einen Kinderwunsch angaben. Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva stellte keinen Einflussfaktor für die Bewertungen der Frauen in Abhängigkeit der HLA-Klasse I dar. Jedoch bewerteten Frauen unter der Einnahme von oralen Kontrazeptiva und bei Übereinstimmungen im HLA-DP mit dem Partner die Beziehung und den Körpergeruch des Partners besser als Frauen, deren Partner diskrepante HLA-DP Allele hatten.

Weiter gaben Frauen bessere Bewertungen bezüglich des Körpergeruchs, der Sexualität und der Partnerschaft an, wenn die Partner heterozygot im HLA-A waren, als wenn diese homozygot waren. Die HLA-Allele der Klasse II zeigten keinen erkennbaren Einfluss auf Partnerschaft und Sexualität.

7. Summary

The aim of this study was to investigate the influence of human leukocytic antigen (HLA) alleles on relationship and sexuality. Various aspects of partnership have been considered in dependence on the accordance of the pairs in their HLA-class I (A, B, C) and -class II alleles (DP, DR, DQ).

Couples with matching HLA class I alleles showed a tendency to rate their partners body odor, their sexuality and their partnership significantly worse compared to non-matching couples. The evolutionary advantage is seen as an explanation for this. Through codominant expression of the HLA alleles, the offspring will be heterozygous allele carriers if the parents have different HLA alleles. Thus, the descendants have a wider spectrum, to specifically act against pathogenic antigens.

In our study, a higher satisfaction with partnership and sexuality could be seen in pairs with non-matching HLA-B alleles compared to matching pairs ($n = 248$). This effect occurred in both the evaluations of women and men. A much stronger preference could be seen in pairs living in a stable relationship. In this defined subgroup of pairs ($n = 177$) this tendency could be determined in the HLA-B and HLA-C. Here, the subjects who did not correspond in those alleles with their partner evaluated the attractiveness of their partner's body odor, the partnership and the sexuality better than couples with concordant HLA alleles.

Also special relationship behavior of these couples showed that partners with other HLA alleles are preferred. The sharing of everyday life was more important for those women whose partners are discordant in HLA-A than for those with matching HLA-A. In men it could be shown that sexual desire was fulfilled more frequently by the partner if discrepancies in HLA-B alleles were present. A difference could be seen in the question about the frequency of sexual contacts. Pairs with matching HLA-A alleles had significantly more frequent sexual intercourse than non-matching pairs.

When asked about the desire to have children it could be shown that also here couples without matching HLA class I alleles showed a desire to have children more frequently. The use of oral contraceptives did not pose an influencing factor in the evaluation of women in regard of the HLA class I alleles. However, women under the influence of oral contraceptives and with matching HLA-DP alleles rated their relationship and their partner body odor better, than women with non-matching alleles.

Furthermore women whose partners were heterozygous for HLA-A rated their partners body odor, the sexuality and the partnership better, than women whose partners were homozygous. HLA class II alleles showed no significant impact on relationship and sexuality.

8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AS	Aminosäure
Buccal Swab	Wattestäbchen für Wangenschleimhautabstrich
CD	Cluster of Differentiation
d	Effektstärke
DKMS	Deutsche Knochenmarkspende
DNS	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
Faktor B	Komplementfaktor, Teil des alternativen Weg
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSP-70	heat shock 70 kDa protein
Ig	Immunglobulin
kDa	Kilo Dalton (atomare Masseneinheit)
KIR	killer cell immunoglobulin-like receptors
LH	Luteinisierendes Hormon
MHC	Major Histocompatibility Complex
MID	Molecular Identifier
MW	Mittelwert
N-gebunden	über ein Stickstoffatom einer Aminosäure gebunden
NMDP	National Marrow Donor Program

OR	olfaktorischer Rezeptor
P	<ul style="list-style-type: none">• $p \leq 0,05$ (die Wahrscheinlichkeit einer rein zufälligen Korrelation liegt bei unter 5 %, *)• $p \leq 0,01$ (die Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 1 %, **)• $p \leq 0,001$ (die Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 1 ‰, ***)
Panel	Platte mit 96 Vertiefungen, Zusammenschluss der 96 DNS Proben
PCR	Polymerase Chain Reaction
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TNF	α - tumor nekrose Faktor
VON	vomeronasales Organ
Wells (eng.)	Vertiefungen der Platten
WHO	World Health Organization

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Anordnung der HLA-Gene auf dem Chromosom 6

Abbildung 2: Beispiel zur Erklärung der HLA-Allelen Nomenklatur

Abbildung 3: Schematische Darstellung der membrangebundenen HLA-Moleküle

Abbildung 4: 192.24 Access Array Chip, Marke: Fluidigm

(http://www.fluidigm.com/home/fluidigm/images/C1_array_float_callout_250.jpg)

Abbildung 5: Temperaturzyklus der PCR

(<http://classroom.sdmesa.edu/eschmid/images/Lab8-B2.gif>)

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stichprobenbeschreibung

Tabelle 2: Beispiel der HLA Auswertung (four digits)

Tabelle 3: Vergleich der Anteile an homozygoten und heterozygoten Allelentägern der Frauen bzw. der Männer

Tabelle 4: Übereinstimmungen der HLA-Allele der Paare

Tabelle 5: Bewertungen des Körpergeruchs, der Zufriedenheit in der Partnerschaft und Zufriedenheit mit der Sexualität der Frauen (n=248) in Bezug auf die Übereinstimmung der einzelnen HLA-Allele

Tabelle 6: Bewertungen des Körpergeruchs, der Zufriedenheit in der Partnerschaft und Zufriedenheit mit der Sexualität der Männer (n=248) im Bezug auf die Übereinstimmungen der einzelnen HLA-Allele

Tabelle 7: Bewertungen der Frauen unter der Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Signifikanzen der HLA-Allele B, C, DP

Tabelle 8: Bewertungen der Frauen ohne orale Kontrazeptiva, Signifikanzen der HLA-Allele B, DP

Tabelle 9: Kinderwunsch der Frauen (n=248) in Abhängigkeit der 6 HLA-Allel-Übereinstimmungen und der Gesamt-Übereinstimmung

Tabelle 10: Kinderwunsch der Männer (n=246) in Abhängigkeit der 6 HLA-Allel-Übereinstimmungen und der Gesamt-Übereinstimmung

Tabelle 11: Signifikanzen und Trends bei der Bewertung von Frauen in stabilen Partnerschaften (n=177)

Tabelle 12: Signifikanzen und Tendenzen des detaillierten Verhaltens und der Empfindungen der Frau (n=179) in der Beziehung in Abhängigkeit mit und ohne HLA Übereinstimmungen

Tabelle 13: Signifikanzen und Trends bei der Bewertung von Männern in einer stabilen Partnerschaft (n=177)

Tabelle 14: Signifikanzen und Tendenzen des detaillierten Verhaltens und der Empfindungen der Männer (n=178) in der Beziehung in Abhängigkeit mit und ohne HLA Übereinstimmungen

Tabelle 15: Bewertungen der weiblichen Probanden von Körpergeruch, Zufriedenheit in der Partnerschaft und mit der Sexualität in Abhängigkeit von der Homozygotität des Mannes

Tabelle 16: Bewertungen der männlichen Probanden von Körpergeruch, Zufriedenheit in der Partnerschaft und mit der Sexualität in Abhängigkeit von der Homozygotität der Frau

11. Grafikverzeichnis

Grafik 1: Kinderwunsch der Frauen mit Übereinstimmung im HLA-A

Grafik 2: Kinderwunsch der Frauen ohne Übereinstimmung im HLA-A

Grafik 3: Kinderwunsch der Frauen mit Übereinstimmung im HLA-B

Grafik 4: Kinderwunsch der Frauen ohne Übereinstimmung im HLA-B

Grafik 5: Kinderwunsch der Frauen mit Übereinstimmung im HLA-C

Grafik 6: Kinderwunsch der Frauen ohne Übereinstimmung im HLA-C

Grafik 7: Kinderwunsch der Männer mit Übereinstimmung im HLA-A

Grafik 8: Kinderwunsch der Männer ohne Übereinstimmung im HLA-A

Grafik 9: Bewertungen der Frauen in einer stabilen Partnerschaft in Abhängigkeit der HLA-B Übereinstimmung

Grafik 10: Bewertungen der Frauen in einer stabilen Partnerschaft in Abhängigkeit der HLA-C Übereinstimmung

Grafik 11: Bewertung der Frauen, wie wichtig es ihnen ist den Alltag mit dem Partner zu teilen in Abhängigkeit der HLA-A Übereinstimmung

Grafik 12: Bewertungen der Männer in einer stabilen Partnerschaft in Abhängigkeit der HLA-B Übereinstimmung

Grafik 13: Beurteilung von Männern, wie oft das sexuelle Verlangen durch die Partnerin erfüllt wird in Abhängigkeit der HLA-B Übereinstimmung

Grafik 14: Häufigkeit des sexuellen Kontaktes in Anhängigkeit der HLA-A Übereinstimmung

Grafik 15: Bewertungen der Frauen von homozygoten bzw. heterozygoten Partnern

12. Literaturverzeichnis

Boehm T, Zufall F. 2006. MHC peptides and the sensory evaluation of genotype. *Trends Neurosci* 26:100-107

Brennan P. 2004. The nose knows who's who: chemosensory individuality and mate recognition in mice. *Horm Behav* 46:231-240

Brown J. 1997. A theory of mate choice based on heterozygosity. *Behav. Ecol.* 8:60-65

Brown J. 1999. The new heterozygosity theory of mate choice and the MHC. *Genetica* 104:215-221

Doty R. 2001. Olfaction. *Ann Rev Psychol* 52:423-452

Ekblom R, Sæther S, Grahn M, Fiske P, Kålås J, Höglund J. 2004. Major histocompatibility complex variation and mate choice in a lekking bird, the great snipe (*Gallinago media*). *Molecular Ecology* 13:3821-3828

Garver-Apgar C, Gangestad S, Thornhill R, Miller R, Olp J. 2006. Major histocompatibility complex alleles, sexual responsiveness, and unfaithfulness in romantic couples. *Psychol Sci.* 17:830-835

Guiraudie G, Pageat P, Cain C, Madec I, Meillour P. 2003. Functional characterization of olfactory binding proteins for appeasing compounds and molecular cloning in the vomeronasal organ of pre-pubertal pigs. *Chem Senses* 28:609-619

Hamilton W, Zuk M. 1982. Heritable true fitness and bright birds: a role for parasites? *Science* 218:384-387

Havlicek J, Roberts S, Flegr J. 2005. Women's preference for dominant male odour: effects of menstrual cycle and relationship status. *Biol. Lett.* 1:256-259

Havlicek J, Dvorakova R, Bartos L, Flegr J. 2006. Non-Advertized does not mean concealed: body odour changes across the human menstrual cycle. *Ethology* 112:81-90

Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. "Sniffin' Sticks": Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination, and Olfactory Thresholds. *Chem Senses* 22:39-52

Karlson P, Luscher M. 1959. Pheromones: a new term for a class of biologically active substances. *Nature* 183:55-56

Kelly M, Rayner M, Mijovic C, Barnett A. 2003. Molecular aspects of type 1 diabetes. *Mol Pathol.* 56:1–10

Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf SR. 1996. "Sniffin' Sticks": Screening of olfactory performance. *Rhinology* 34:222-226

Lee K, Wucherpfennig K, Wiley D. 2001. Structure of a human insulin peptide-HLA-DQ8 complex and susceptibility to type 1 diabetes. *Nat Immunol.* 2:501-507

Leinders-Zufall T, Brennan P, Widmayer P, Chandramani P, Maul-Pavicic A, Jager M, Li X, Breer H, Zufall F, Boehm T. 2004. MHC class I peptides as chemosensory signals in the vomeronasal organ. *Science* 306:1033-1037

Madania A, Ghoury I, Al-Ashkar W, Nweder S, Zarzour H. 2014. Frequency of HLA-A alleles in the Syrian population genotyped by sequence-based typing. *Int J Immunogenet.* 41:378-383

McClelland E, Penn D, Potts W. 2003. Major histocompatibility complex heterozygote superiority during coinfection. *Infect Immun* 71:2079-2086

Mehra N, Maur G. 2003. Gene map of the human leukocyte antigen (HLA) region. *Expert Reviews in Molecular Medicine* Vol. 5

Meredith M. 1998. Vomeronasal, olfactory, hormonal convergence in the brain. Cooperation or coincidence? *Ann N Y Acad Sci* 855:349-361

Meredith M, Fewell G. 2001. Vomeronasal organ: electrical stimulation activates Fos in mating pathways and in GnRH neurons. *Brais Res* 922:87-94

Milinski M, Wedekind C. 2001. Evidence for MHC-correlated perfume preferences in humans. *Behavioral Ecology* 12: 140-149

- Milinki M, Croy I, Hummel T, Boehm T. 2013. Major histocompatibility complex peptide ligands as olfactory cues in human body odour assessment. *Proc. R. Soc. B.* vol. 208
- Penn D, Potts W. 1998a. MHC-disassortative mating preferences reversed by cross-fostering. *Proc Royal Soc Lond. B* 265:1299-1306
- Penn D, Potts W. 1998b. How do major histocompatibility complex genes influence odor and mating preferences? *Adv. Immunol.* 69:411-436
- Penn D, Potts W. 1999. The evolution of mating preferences and major histocompatibility complex genes. *American Naturalist* 153:146-163
- Polzehl D. 2002. Das vomeronasale Organ des Menschen. *Laryngo-Rhino-Otol* 81:743-749
- Ressler K, Sullivan S, Buck L. 1993. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. *Cell* 73:597-609
- Roberts C, Gosling L, Carter V, Petrie M. 2008. MHC-correlated odour preferences in humans and the use of oral contraceptives. *Proc. R. Soc. B.* 1652:2715-2722
- Rouquier S, Taviaux S, Trask B, Brand-Arpon V, van den Engh G, Demaille J, Giorgi D. 1998. Distribution of olfactory receptor genes in the human genome. *Nature Genet* 18:243-250
- Scalia F, Winans S. 1975. The differential projections of olfactory bulb and accessory olfactory bulb in mammals. *J Comp Neurol* 161:31-55
- Shinohara K, Morofushi M, Funabashi T, Kimura F. 2001. Axillary pheromones modulate pulsatile LH secretion in humans. *Neuroreport* 12:893-895
- Singh D, Bronstad P. 2001. Female body odour is a potential cue to ovulation. *Proc. Roy Soc. Lond. B* 268:797-801
- Singh P, Brown R, Roser B. 1987. MHC antigens in urine as olfactory recognition cues. *Nature* 327:161-164
- Singh P, Herbert J, Roser B, Arnott L, Trucker D, Brown R. 1990. Rearing rats in germ-free environment eliminates their odors of individuality. *J. Chem. Ecol.* 16:1667-1682

- Spehr M, Spehr J, Ukhanov K, Kelliher K, Leinders-Zufall T, Zufall F. 2006. Parallel processing of social signals by the mammalian main and accessory olfactory systems. *Cell Mol Life Sci* 63:1476-1484
- Stowers L, Martin T. 2005. What is a pheromone? Mammalian pheromones Reconsidered. *Neuron* Vol. 46:699-702
- Thornhill R, Gangestad S. 1999. The scent of symmetry: a human sex pheromone that signals fitness? *Evol. Hum. Behav.* 20:175-201
- Thornhill R, Gangestad S, Miller R, Scheyd G, McCollough J, Franklin M. 2003. Major histocompatibility complex genes, symmetry, and body scent attractiveness in men and women. *Behav. Ecol.* 14:668-678
- Thornhill R, Miller R, Scheyd G, McCollough J, Franklin M. 2006. Major histocompatibility complex genes, symmetry, and body scent attractiveness in men and women. *Behavioral Ecology* 14:668-678
- Waßmuth R. 2005. Einführung in das HLA System. *ecomed Medizin*
- Wedekind C, Seebeck T, Bettens F, Paepke A. 1995. MHC-dependent mate preference in humans. *Proc R Soc Lond. B* 260:245-249
- Wedekind C, Furi S. 1997. Body odour preferences in men and women: do they aim for specific MHC combinations or simply heterozygosity? *Proc Biol Sci.* 264:1471–1479
- Wobst B, Zavazava N, Luszyk D, Lange K, Ussat S, Eggert F, Ferstl R, Müller-Ruchholtz W. 1998. Molecular forms of soluble HLA in body fluids: potential determinants of body odor cues. *Genetica* 104:275-283
- Yamazaki K, Boyse E, Mike V, Thaler H, Mathieson B, Abbott J, Boyse J, Zayas Z, Thomas L. 1976. Control of mating preferences in mice by genes in the major histocompatibility complex. *J. Exp. Med.* 144:1324–1335
- Yoon H, Enquist L, Dulac C. 2005. Olfactory inputs to hypothalamic neurons controlling reproduction and fertility. *Cell* 123:669-682

Yoshida K, Rutishauser U, Crandall J, Schwarting G. 1999. Polysialic acid facilitates migration of luteinizing hormone-releasing hormone neurons on vomeronasal axons. *J. Neurosci* 15:794-801

Zbar ISR, Zbar ISL, Dudley C, Trott S, Rohrich R, Moss R. 2000. A classification schema for the vomeronasal organ in humans. *Plas. Reconstr. Surg.* 105:1284

Zozulya S, Echeverri F, Nguyen T. 2001. The human olfactory receptor repertoire. *Genome Biol* 2:1-12

Zufall F, Ukhanov K, Lucas P, Leinders-Zufall T. 2005. Neurobiology of TRPC2: from gene to behavior. *Eur J Physiol* 451:61-71

Fragebogen Studienteil 2

Code

Gesundheit

Haben Sie chronische oder schwerwiegende Erkrankungen? ja nein
 Wenn ja, welche? _____ Wenn ja, seit wann? _____

Haben Sie Allergien, Neurodermitis, Asthma? ja nein
 Wenn ja, was? _____ Wenn ja, seit wann? _____

Falls Sie Kinder aus Ihrer derzeitigen Partnerschaft haben, leiden diese an chronischen oder schwerwiegenden Erkrankungen? ja nein
 Wenn ja, welche? _____ Wenn ja, seit wann? _____

Haben die Kinder Allergien, Neurodermitis, Asthma? ja nein
 Wenn ja, was? _____ Wenn ja, seit wann? _____

Kinderwunsch

Möchten Sie mit Ihrem Partner (zusätzliche) Kinder haben?

ja vielleicht nein

Sind Sie (Ihre Partnerin) schwanger?

ja nein

Benutzen Sie Verhütungsmittel?

ja nein

Falls ein Kinderwunsch besteht und nicht verhütet wird, seit wann versuchen Sie, Kinder zu bekommen? ___ Monate oder ___ Jahre

Sexualität und Partnerschaft

	nie	selten	oft	immer
Wie oft haben Sie sexuellen Kontakt mit Ihrem Partner?	0	1	2	3
Wie oft haben Sie das Verlangen, sexuell aktiv zu sein?	0	1	2	3
Wie oft erfüllt ihr Partner Ihr sexuelles Verlangen?	0	1	2	3
	Sehr un-wichtig	Un-wichtig	wichtig	Sehr wichtig
Wie wichtig ist es Ihnen, den Alltag mit dem Partner zu teilen?	0	1	2	3
Wie wichtig ist es Ihnen, mit Ihrem Partner über Ihre Gefühle zu reden?	0	1	2	3
Wie wichtig ist es Ihnen, sexuelle Zärtlichkeit mit Ihrem Partner zu haben?	0	1	2	3
Wie wichtig ist es Ihnen, sexuellen Verkehr mit Ihrem Partner zu haben?	0	1	2	3

	nie	1×/Monat oder weniger	1×/ Woche	Mehrmals/ Woche	1×/Tag oder häufiger
Wie oft wären Sie gern mit Ihrem Partner sexuell aktiv?	0	1	2	3	4
Wie oft sind Sie tatsächlich mit Ihrem Partner sexuell aktiv?	0	1	2	3	4

Wissenschaftliche Veröffentlichungen

- Clinical Chemosensation 2014 Dresden; Posterpräsentation und Posterpreis:
Influence of HLA correspondence on partnership and sexuality
- Achems 2015 Florida; Posterpräsentation
Influence of HLA correspondence on partnership and sexuality
- DGP Tagung 2015 Bad Boll , Gewinnerin des SEPAWA Förderpreises 2015
Einfluss von HLA-Allelen auf Körpergeruch und Partnerschaft